

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年9月20日 (20.09.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/68585 A1

(51) 国際特許分類: C07C 233/75, 233/80, 233/81, 257/14, 257/18, 257/20, C07D 233/64, 249/08, 239/26, 213/75, 231/12, 217/22, 333/20, 277/28, 263/32, 233/36, 215/12, 209/08, 405/12, 403/12, A61K 31/167, 31/4164

Fumie) [JP/JP]. 三宅 宏 (MIYAKE, Hiroshi) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01993

(74) 代理人: 弁理士 吉川俊雄 (YOSHIKAWA, Toshio); 〒534-0024 大阪府大阪市都島区東野田町4丁目9番19号 村浜ビル6階 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001年3月13日 (13.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-70127 2000年3月14日 (14.03.2000) JP
特願2000-305947 2000年10月5日 (05.10.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田 明 (YAMADA, Akira) [JP/JP]. 富島昌紀 (TOMISHIMA, Masaki) [JP/JP]. 林田 久 (HAYASHIDA, Hisashi) [JP/JP]. 今西正史 (IMANISHI, Masashi) [JP/JP]. スピアース グレン W. (SPEARS, Glen W.) [US/JP]. 伊藤清隆 (ITO, Kiyotaka) [JP/JP]. 高橋史江 (TAKAHASHI,

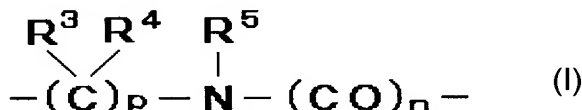
— 国際調査報告書

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL AMIDE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 新規アミド化合物



(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I) and a salt thereof: R¹-A-X-NHCO-Y-R² wherein R¹ is an optionally substituted heterocyclic group or optionally substituted phenyl; R² is optionally substituted fused phenyl, optionally substituted phenyl, or optionally substituted thienyl; A is a group represented by the formula -(CH₂)_t-(O)_m- or (wherein R³ and R⁴ each is hydrogen or R³ and R⁴ in combination form imino; R⁵ is hydrogen or lower alkyl; t is 0, 1, or 2; and p, m, and n each is 0 or 1); X is optionally substituted phenylene or an optionally substituted, divalent, nitrogenous heterocyclic group; and Y is a bond, lower alkylene, or lower alkenylene.

[続葉有]



(57) 要約:

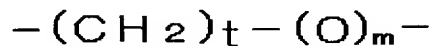
一般式 (I) :



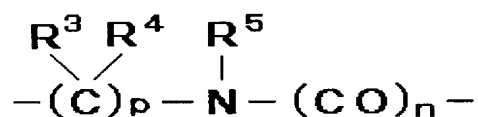
(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、

R^2 は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、

Aは式:



又は



(式中、 R^3 および R^4 は水素、又は一緒になってイミノ基を形成する、 R^5 は水素、又は低級アルキル基、

t は 0, 1 又は 2、

p、m および n はそれぞれ 0 又は 1 を意味する) で示される基、

X は置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、

Y は結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基である)

で示される化合物およびその塩。

明細書

新規アミド化合物

技術分野

本発明は新規アミド化合物およびその塩に関する。さらに詳しくは、5-ヒドロキシトリプトアミン（5-HT）拮抗作用等の薬理活性を有する新規アミド化合物およびその塩に関する。

該化合物又はそれらの塩は、ヒトおよび動物の例えば、不安症、鬱病、強迫神経症、偏頭痛、食欲不振、アルツハイマー病、睡眠障害、多食症、パニック発作などの中枢神経系（CNS）の障害；コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンなどのような薬物乱用による禁断症状；精神分裂病；あるいは脊髄損傷および／又は水頭症のような頭部損傷などに関連する疾患等の治療あるいは予防に対する5-HT拮抗剤、特に5-HT₂。受容体拮抗剤として有用である。

背景技術

5-HT_{2c}受容体拮抗活性を有する化合物は、例えば、国際特許出願（国際公開番号 WO 95/21844, WO 95/29177）、特開平11-130750等に記載されている。

発明の開示

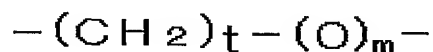
本発明の化合物は、新規であり、次の一般式（I）によって表される化合物およびその塩である。



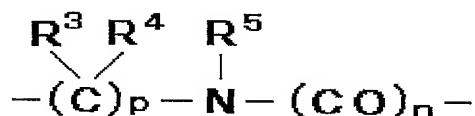
(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、

R^2 は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、

Aは式：



又は



(式中、 R^3 および R^4 は水素、又は一緒になってイミノ基を形成する、

R^5 は水素、又は低級アルキル基、

t は 0, 1 又は 2、

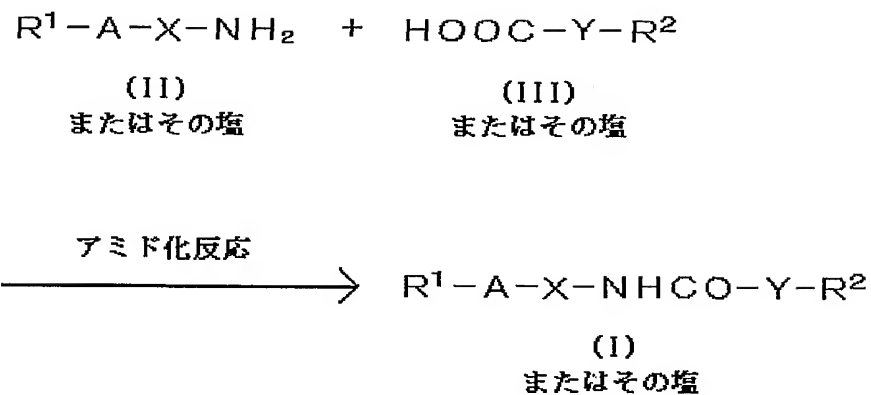
p、m および n はそれぞれ 0 又は 1 を意味する) で示される基、

X は置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、

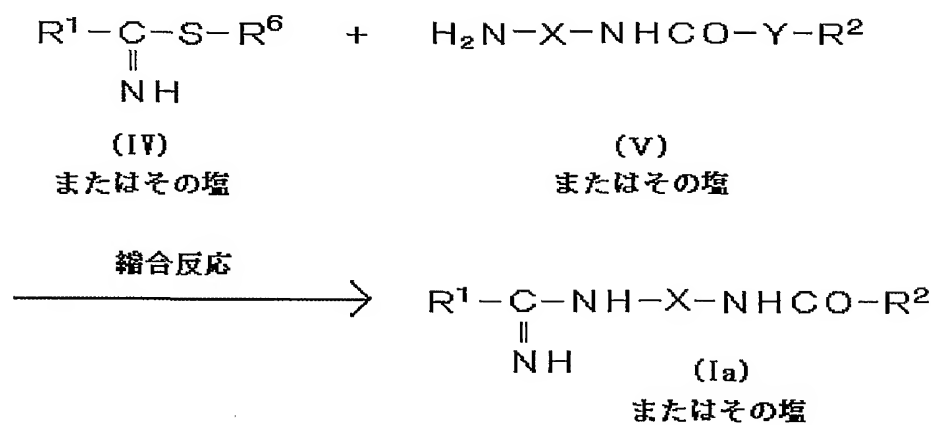
Y は結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基である)。

本発明の目的化合物 (I) は、次の方法により製造することができる。

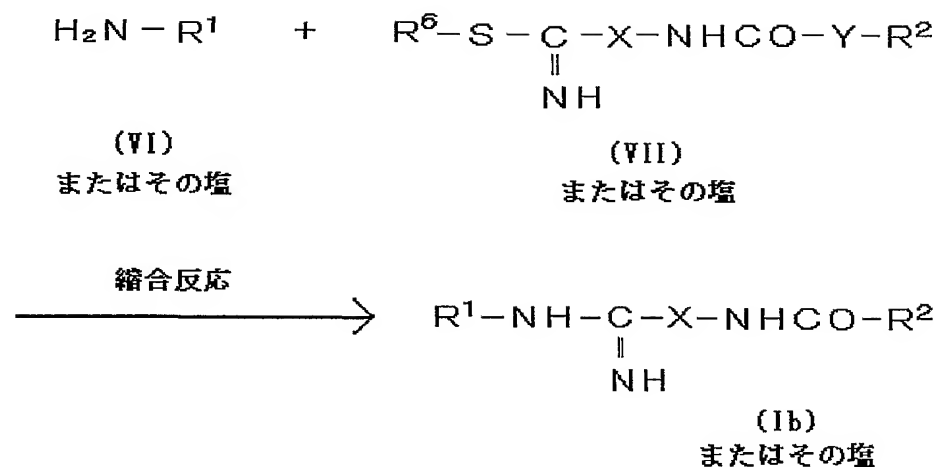
製造法 1



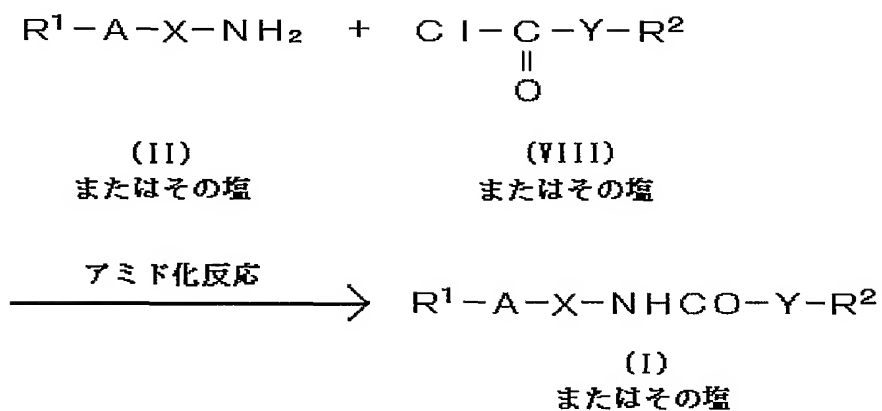
製造法 2



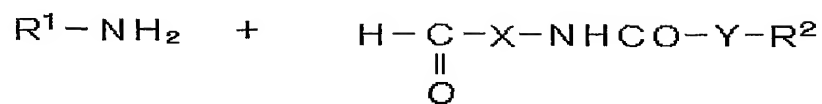
製造法 3



製造法 4

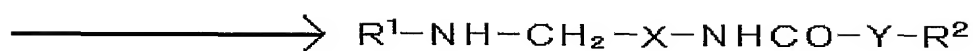


製造法 5



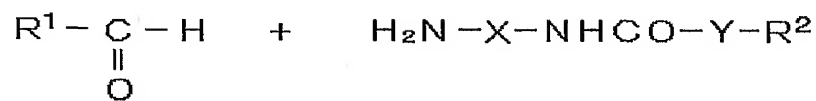
(VI)
またはその塩

(IX)
またはその塩



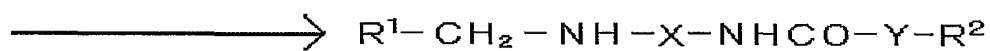
(Ic)
またはその塩

製造法 6



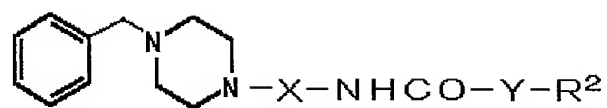
(X)
またはその塩

(XI)
またはその塩



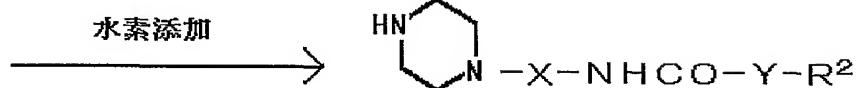
(Id)
またはその塩

製造法 7



(Ie)

またはその塩



(If)

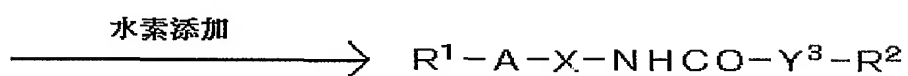
またはその塩

製造法 8



(Ig)

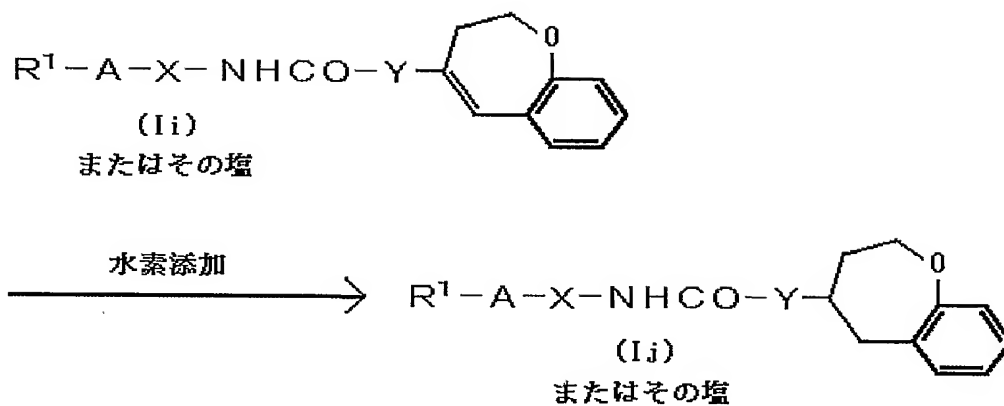
またはその塩



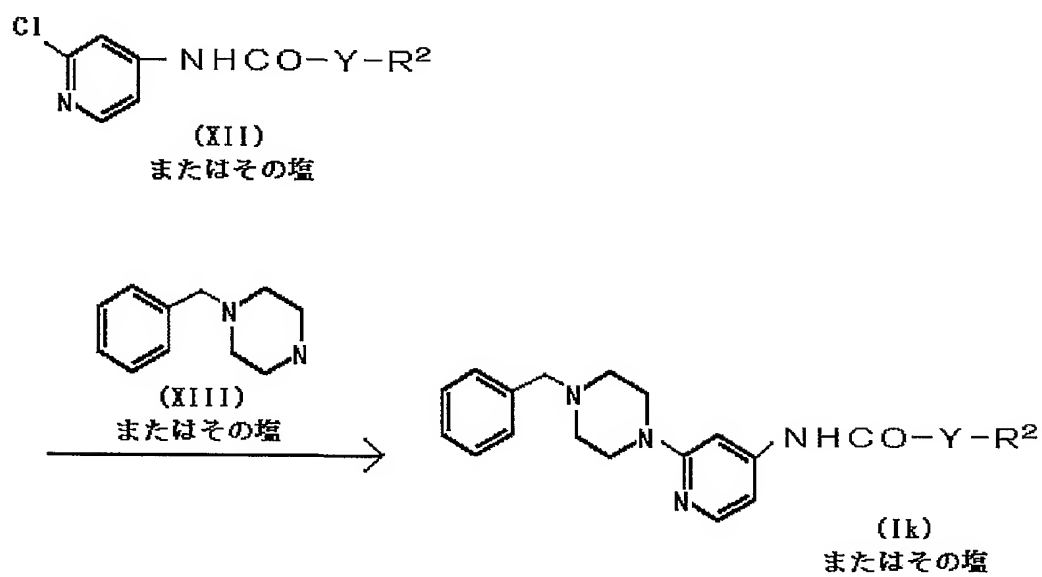
(Ih)

またはその塩

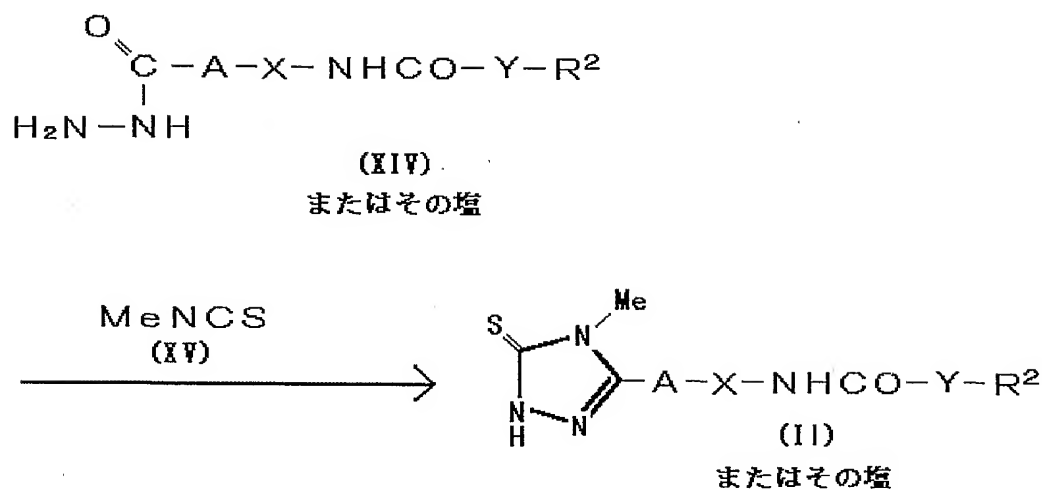
製造法 9



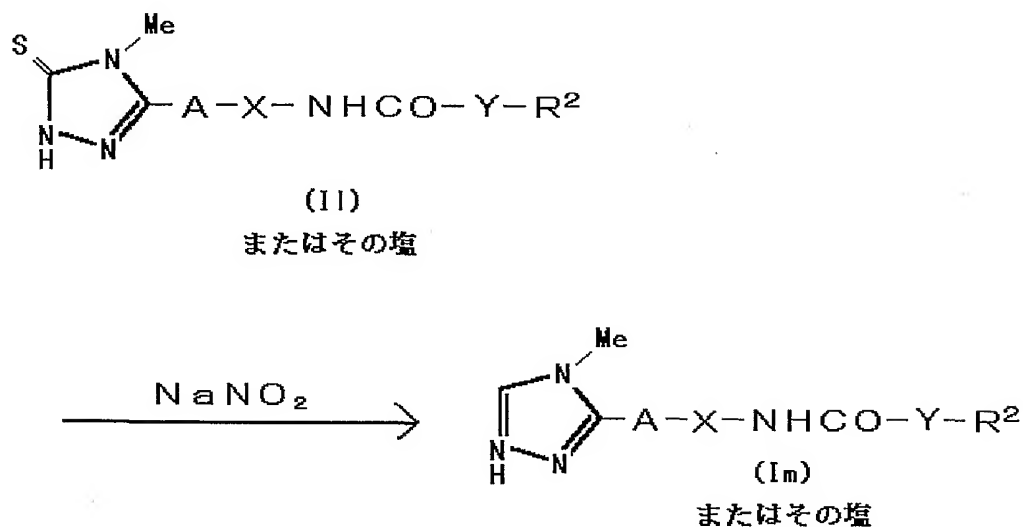
製造法 10



製造法 1 1



製造法 1 2



(式中、 R^1 、 R^2 、A、XおよびYは、それぞれ前記と同じであり、 Y^2 は低級アルケニレン基、 Y^3 は低級アルキレン基であり、 R^6 は低級アルキル基である)。

目的化合物 (I) 又はその塩は、例えば、本明細書中で実施例において説

明した操作法又はそれらに類似の操作法に従って、製造することができる。

目的化合物 (I) 又はその塩の製造に用いる原料は、例えば、本明細書中で製造例において説明した操作法又はそれらに類似の操作法に従って、製造することができる。

化合物 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h)、(I i)、(I j)、(I k)、(I l)、(I m)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)、(X I I)、(X I I I)、(X I V)、および (X V) の好適な塩は慣用の非毒性で医薬的に許容可能な塩であり、そしてそれらには塩基との塩又は酸付加塩、例えば無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、アンモニウム塩；有機塩基との塩、例えば、有機アミン塩（例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等）；無機酸付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硫酸塩、リン酸塩等）；有機カルボン酸又はスルホン酸付加塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p -トルエンスルホン酸塩等）；塩基性又は酸性アミノ酸（例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等）との塩等が挙げられる。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に含まれる種々の定義の好適な例および説明を以下に詳細に説明する。

「低級」とは、他に指示しない限り、1 乃至 6 個の炭素原子、好ましくは 1 乃至 4 個の炭素原子を意味する。

好適な「低級アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキ

シル等のような直鎖状もしくは分岐鎖状の炭素数 1 乃至 6 個のアルカンの残基が挙げられる。

好適な「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも 1 個有する飽和又は不飽和の単環式又は多環式複素環基を挙げることができ、例としては、

窒素原子 1 乃至 4 個を有する 3 乃至 8 員（好ましくは 5 又は 6 員）の不飽和複素単環基、例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば 4 H-1, 2, 4-トリアゾリル、1 H-1, 2, 3-トリアゾリル、2 H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（例えば 1 H-テトラゾリル、2 H-テトラゾリルなど）、3-トリアゾルチオニル、トリアジニルなど；

窒素原子 1 乃至 4 個を有する 3 乃至 8 員（好ましくは 5 又は 6 員）の飽和複素単環基、例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル等；

窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、3 H-ピロロ [1, 2-c] [1, 4] オキサジニル等；

硫黄原子 1 又は 2 個を含む 3 乃至 8 員（より好ましくは 5 又は 6 員）の不飽和複素単環基、例えば、チオフエニル、ジヒドロジチニル等；

酸素原子 1 又は 2 および窒素原子 1 乃至 3 個を含む不飽和複素単環基、例えばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等；

硫黄原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む 3 乃至 8 員（より好ましくは 5 又は 6 員）の不飽和複素単環基、例えばチアゾリル、チアジアゾ

リル（例えば 1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）等；

硫黄原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、インデノ [3, 2-d] チアゾリル等；

酸素原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む 3 乃至 8 員（より好ましくは 5 又は 6 員）の不飽和複素単環基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル等；

酸素原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む 3 乃至 8 員（より好ましくは 5 又は 6 員）の飽和複素単環基、例えば、モルホリニル等；

酸素原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、ベンゾイソオキサゾリル等；

酸素原子 1 又は 2 個を含む不飽和複素単環基、例えば、クロメン等；などを挙げることができる。

好適な「縮合フェニル基」としては、フルオレニル、ナフチル、インドリル、カルバゾリル、2, 3-シクロペンテノインドリル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チエピニル、クロメン等が挙げられる。

好適な「窒素含有複素環 2 価基」としては、窒素原子のヘテロ原子を少なくとも 1 個有する飽和又は不飽和の単環式又は多環式複素環基を挙げることができ、例としては、

窒素原子 1 乃至 4 個を有する 3 乃至 8 員（好ましくは 5 又は 6 員）の不飽和複素単環基、例えばピリジニレン、ピリミジニレン等；

窒素原子 1 乃至 4 個を有する 3 乃至 8 員（好ましくは 5 又は 6 員）の飽和複素単環基、例えばピペラジニレン等；

窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和縮合複素環基、例えば、イソインドリニレン等；などを挙げることができる。

好適な「低級アルケニレン基」としては、2 乃至 6 個の炭素原子を有する

直鎖もしくは分枝鎖アルケニレン、例えば、ビニレン、1-プロペニレン、イソプロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、1-ヘキセニレン等が挙げられ、それらの中で好ましいものとしては2乃至4個の炭素原子を有するものが挙げられ、特に好ましくはビニレン又はイソプロペニレンが挙げられる。

好適な「低級アルキレン基」としては、1乃至6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖アルキレン、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ジメチルメチレン等が挙げられ、それらの中で好ましいものとしては1乃至4個の炭素原子を有するものが挙げられ、特に好ましくはメチレンが挙げられる。

「置換基を有していてもよい複素環基」、又は「置換基を有していてもよいフェニル基」における好適な置換基としては、低級アルキル基（先に例示したものが挙げられる）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、 α -ブトキシ、ペンチルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる）、ハロゲン基（例えば、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨードが挙げられる）、トリハロ（低級）アルキル基又はジハロ（低級）アルキル基（低級アルキル部分およびハロゲン部分が先に例示したものが挙げられる）、複素環基（先に例示したものが挙げられる）、低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ等が挙げられる）、低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ等が挙げられる）、低級アルカノイル基（例えば、アセチル、プロパノイル等が挙げられる）、低級アルカノイルアミノ基（例えば、アセチルアミノ等が挙げられる）、オキシド基、オキソ基、チオキソ基を挙げることができる。

「置換基を有していてもよい複素環基」におけるより好適な置換基としては、低級アルキル基（先に例示したものが挙げられ、好ましくはメチルが挙げられる）を挙げることができる。

R^2 における「置換基を有していてもよい縮合フェニル基」、又は「置換

基を有していてもよいフェニル基」、又は「置換基を有していてもよいチエニル基」におけるより好適な置換基としては、ハロゲン基（先に例示したものが挙げられ、好ましくはフルオロ又はクロロが挙げられる）、トリハロ（低級）アルキル基（先に例示したものが挙げられ、好ましくはトリフルオロメチルが挙げられる）、低級アルコキシ基（先に例示したものが挙げられる）、低級アルキル基（先に例示したものが挙げられる）、シアノ基、チエニル基、ハロチエニル基、フェニル基、ハロフェニル基、低級アルキル化フェニル基（例えば、1-メチル-1-フェニルメチル等が挙げられる）、低級アルカンスルホニル基（先に例示したものが挙げられる）を挙げることができる。

Xにおける「置換基を有していてもよいフェニレン基」、又は「置換基を有していてもよい窒素含有複素環2価基」における好適な置換基としては、低級アルキル基（先に例示したものが挙げられる）、ハロゲン基（先に例示したものが挙げられる）、低級アルコキシ基（先に例示したものが挙げられる）、トリハロ（低級）アルキル基（先に例示したものが挙げられる）、複素環基（先に例示したものが挙げられる）、低級アルキルスルホニルアミノ基（先に例示したものが挙げられる）、シアノ基を挙げることができる。

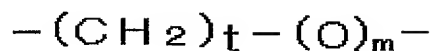
化合物（I）の実施態様について以下に説明する。

化合物（I）の好ましい例としては、

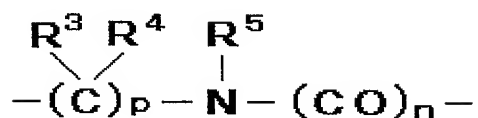
R¹ がイミダゾリル、ピリジル、イソキノリニル、チオフェン、フェニル、ベンゾチアゾニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、クロメン、ベンズイミダゾニル、インドリル、イソキノリル、ピペラジニル、トリアゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、イソオキサゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、チアジアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリルであり、

R² がフルオレニル、ナフチル、インドリル、カルバゾリル、2, 3-シクロペンテノインドリル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チエピニル、クロメンであり、

Aが式：



又は



で示される基であり、

R^3 および R^4 は水素、又は一緒になってイミノ基を形成、

R^5 は水素、

t は 0, 1 又は 2、

p、m および n はそれぞれ 0 又は 1、

X がピリジニレン、フェニレン、ピリミジニレン、ピペラジニレン、イソインドリニレン、および

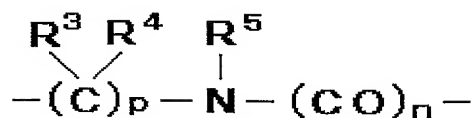
Y は、ビニレン、1-プロペニレン、メチレン又はエチレンで示される化合物およびその塩が挙げられる。

さらに好ましい例としては、

R^1 がフェニル基、1乃至3個の低級アルキル基を有する窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和複素単環基であり、

R^2 がトリハロ（低級）アルキル基を有するフェニル基、1乃至3個の低級アルキル基を有するインドリル、カルバゾリルであり、

A が結合又は式：



で示される基であり、

R^3 および R^4 が一緒になってイミノ基を形成、

R^5 が水素、

p が 1、 n が 0、

X が 1 乃至 3 個のハロゲンおよび低級アルコキシ基を有するフェニレン基、
および

Y が結合又はビニレンで示される化合物およびその塩が挙げられる。

本発明の目的化合物 (I) の製造法 1 ~ 12 について以下に更に詳細に説明する。

製造法 1

目的化合物 (I) 又はその塩は、化合物 (II) 又はその塩を、化合物 (III) 又はその塩と反応させ、アミド化反応に付することにより製造できる。

この反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、ピリジン、トリエチルアミン、ベンゼン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中又はそれらの混合物中で行われる。

反応は、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、トリ (低級) アルキルアミン (例えばトリエチルアミンなど)、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、 N - (低級) アルキルモルホリン、 N 、 N -ジ (低級) アルキルベンジルアミンなどの無機塩基又は有機塩基の存在下で実施することもできる。

反応は、慣用の縮合剤の存在下で実施することもできる。縮合剤の例とし

ては、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド ; N - シクロヘキシル - N' - モルホリノエチルカルボジイミド ; N - シクロヘキシル - N' - (4 - ジエチルアミノシクロヘキシル) カルボジイミド ; N, N' - ジエチルカルボジイミド、N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド、 ; N - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド ; N, N' - カルボニルビス - (2 - メチルイミダゾール) ; ペンタメチレンケテン - N - シクロヘキシルイミン ; ジフェニルケテン - N - シクロヘキシルイミン ; エトキシアセチレン ; 1 - アルコキシ - 1 - クロロエチレン ; 亜リン酸トリアルキル ; ポリリン酸エチル ; ポリリン酸イソプロピル ; オキシ塩化リン (塩化ホスホリル) ; 三塩化リン ; ジフェニルホスホリルアジド ; 塩化チオニル ; 塩化オキサリル ; ハロ蟻酸低級アルキル (例えばクロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソプロピル等) ; トリフェニルホスフィン ; 2 - エチル - 7 - ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩 ; 2 - エチル - 5 - (m - スルホフェニル) イソオキサゾリウムヒドロキシド・分子内塩 ; ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリス - (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホシファート ; 1 - (p - クロロベンゼンスルホニルオキシ) - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾトリアゾール ; N, N - ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬 ; 等を挙げることができる。

反応温度は特に限定されないが、通常、室温又は加熱下で行われる。

この方法の反応は、慣用の方法又は後述の実施例に準ずる方法で実施できる。

製造法 2

目的化合物 (I a) 又はその塩は、化合物 (I V) 又はその塩を、化合物 (V) 又はその塩と反応させ、縮合反応に付することにより製造できる。

この反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,

N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、ピリジン、トリエチルアミン、ベンゼン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中又はそれらの混合物中で行われる。

反応は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、硫酸などの有機酸又は無機酸の存在下で実施することもできる。

反応温度は特に限定されないが、通常、室温又は加熱下で行われる。

この方法の反応は、慣用の方法又は後述の実施例に準ずる方法で実施できる。

製造法 3

目的化合物 (I b) 又はその塩は、化合物 (V I) 又はその塩を、化合物 (V I I) 又はその塩と反応させ、縮合反応に付することにより製造できる。

この反応は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、酢酸エチル、ピリジン、トリエチルアミン、ベンゼン等のような反応に悪影響を及ぼさない慣用の有機溶媒中又はそれらの混合物中で行われる。

製造法 4

目的化合物 (I) 又はその塩は、化合物 (I I) 又はその塩を、化合物 (V I I I) 又はその塩と反応させ、アミド化反応に付することにより製造できる。

この方法は、製造法 1 で述べたものと実質的に同じ方法で行うことができるので、反応方法および反応条件 (例えば溶媒、反応温度等) は製造法 1 の説明を援用できる。

製造法 5

目的化合物 (I c) 又はその塩は、化合物 (V I) 又はその塩を、化合物 (I-X) 又はその塩と反応させることにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 1 2 2 に準じた方法で行われる。

製造法 6

目的化合物 (I d) 又はその塩は、化合物 (X) 又はその塩を、化合物 (X I) 又はその塩と反応させることにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 9 2 に準じた方法で行われる。

製造法 7

目的化合物 (I f) 又はその塩は、化合物 (I e) 又はその塩を水素添加に付することにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 1 0 0 に準じた方法で行われる。

製造法 8

目的化合物 (I h) 又はその塩は、化合物 (I g) 又はその塩を水素添加に付することにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 1 0 8 に準じた方法で行われる。

製造法 9

目的化合物 (I j) 又はその塩は、化合物 (I i) 又はその塩を水素添加に付することにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 1 9 4 に準じた方法で行われる。

製造法 1 0

目的化合物 (I k) 又はその塩は、化合物 (X I I) 又はその塩を化合物 (X I I I) 又はその塩と反応させることにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 9 9 に準じた方法で行われる。

製造法 1 1

目的化合物 (I l) 又はその塩は、化合物 (X I V) 又はその塩を化合物 (X V) と反応させることにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 2 0 9 に準じた方法で行われる。

製造法 1 2

目的化合物 (I m) 又はその塩は、化合物 (I l) 又はその塩を亜硝酸ナ

トリウムと反応させることにより製造できる。

この方法は、慣用の方法又は後述の実施例 2 1 0 に準じた方法で行われる。

反応は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、硫酸などの有機酸又は無機酸の存在下で実施することもできる。

反応温度は特に限定されないが、通常、室温又は加熱下で行われる。

この方法の反応は、慣用の方法又は後述の実施例に準ずる方法で実施できる。

本発明の目的化合物 (I) は、慣用の方法、例えば抽出、沈殿、分別結晶、再結晶、カラムクロマトグラフィ等により単離、精製することができる。

このようにして得られた目的化合物 (I) は、慣用の方法でその塩に変えることができる。

目的化合物 (I) およびその塩は、溶媒和 [例えば包接化合物 (例えば水和物等)] を含む。

本発明の目的化合物 (I) は、5-H T 拮抗作用、特に 5-H T₂。拮抗作用のような薬理活性を示し、従って、不安症、鬱病、強迫神経症、偏頭痛、食欲不振、アルツハイマー病、睡眠障害、多食症、パニック発作などの中枢神経系 (CNS) 障害；コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンのような薬物乱用による禁断症状；精神分裂病；あるいは脊髄損傷および／又は水頭症のような頭部損傷などに関連する疾患等の治療あるいは予防に対する 5-H T 拮抗剤として有用である。

本発明の目的化合物 (I) の有用性を示すために、本発明の代表的化合物の薬理活性を以下に示す。

試験方法

[³ H] -メスラーギン結合

試験化合物の 5-H T₂。結合部位に対する親和性を、ラットの前部前頭葉皮質における [³ H] -メスラーギンとの置換性を評価することにより決定することができる。この方法は、パゾス (P a z o s) 等によって、1 9 8

4年に類似の方法が行われている。

膜懸濁液 (500 μ l) を [3 H] - メスラーギン (1 nM) と共に、塩化カルシウム 4 mM と アスコルビン酸 0.1 % 溶液を含む トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) で 37°C で 30 分間培養した。非特定結合はミアンセリン (1 μ M) の存在下で測定される。30 nM のスピペロンが 5-HT_{2A} 部位への結合を防止するために用いられる。試験化合物 (10⁻⁶ M) は 100 μ l ずつ加えられる。総量は 1000 μ l である。培養はブランデルセルハーベスターを用いて高速濾過により終了し、放射能をシンチレーション計測法により測定した。

試験化合物

(a) (3E) - N - [3 - (イミダゾール-1-イル) フェニル] - 4 - フェニル - 3 - ブテンアミド

試験結果

試験結果を表 1 に示す。

【表 1】

化合物	阻害率 (%)
(a)	82

治療あるいは予防の投与目的で、本発明の化合物 (I) およびその塩は、経口の、あるいは腸管外からの、あるいは外用の投与に適した有機又は無機の固体状又は液状賦形剤のような医薬上許容しうる担体と混合して該化合物を有効成分として含有する慣用の医薬製剤の形態で 사용할ことができる。医薬製剤としては、錠剤、糖衣錠、顆粒、カプセルのような固体、あるいは溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液体が挙げられる。

必要に応じて、上記製剤中には、補助剤、安定化剤、潤滑剤、あるいは他の一般的に用いられる添加剤、例えばラクトース、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、ショ糖、コーンスターチ、タ

ルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂およびエチレングリコール等、を配合させてもよい。

化合物（I）の投与量は、患者の年齢および症状、疾患の種類、適用される化合物（I）の種類により変化する。一般には、一日あたり0.01mgから約500mg程度が患者に投与される。病気の治療には、発明の目的化合物（I）が、平均一回投与量約0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、20mg、50mg、100mgとして用いられる。

以下、製造例および実施例に従って、本発明をさらに詳細に説明する。

製造例 1

3-ニトロアニリン、フェニル酢酸、4-ジメチルアミノピリジン、1-[3-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩、塩化メチレンの混合物を、室温で一晩攪拌した。

酢酸エチルで希釈し、食塩水、希塩酸（3回）、水、希水酸化ナトリウム水溶液（3回）、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。

酢酸エチルから再結晶し、N-(3-ニトロフェニル)フェニルアセトアミドを得た。

mp : 133-134°C

IR (KBr) : 3242, 1657 cm⁻¹

MS : 257 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.70 (2H, s), 7.20-7.38 (5H, m), 7.60 (1H, dd, J=8.2Hz, 8.2Hz), 7.88-7.95 (2H, m), 8.63 (1H, dd, J=2.1Hz, 2.1Hz), 10.66 (1H, br s)

製造例 2

N-(3-ニトロフェニル)フェニルアセトアミド、鉄粉、塩化アンモニ

ウム、エタノール、水の混合物を還流下1時間加熱した。室温に冷却し、セライトを通して濾過し、メタノールで洗浄し、留去した。塩化メチレンと希水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。分離し、塩化メチレンで抽出した(2回)。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール/アンモニア)で精製し、次いでメタノールで再結晶し、N-(3-アミノフェニル)フェニルアセトアミドを得た。

mp : 141-142°C

IR (KBr) : 1678 cm⁻¹

MS : 227 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.58 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.68 (1H, d, J=7.7 Hz), 6.80-6.96 (2H, m), 7.18-7.42 (5H, m), 9.82 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{1/5} : C; 73.15, H; 6.31, N; 12.19

実測値 : C; 73.37, H; 6.17, N; 12.26

製造例3

製造例1と同様にして3-ニトロアニリンとケイ皮酸からN-(3-ニトロフェニル)ケイ皮酸アミドを得た。

mp : 162-164°C

IR (KBr) : 3354, 1687, 1627, 1550 cm⁻¹

MS : 269 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.82 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.40-7.58 (3H, m), 7.60-7.71 (4H, m), 7.91

- 8.03 (2H, m), 8.76 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, 2.1 Hz), 10.72 (1H, br s)

製造例 4

製造例 2 と同様にして N-(3-アミノフェニル)ケイ皮酸アミドを得た。

MS : 239 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 5.09 (2H, br s), 6.28 (1H, d, $J = 7$ Hz), 6.77-7.04 (4H, m), 7.35-7.68 (6H, m), 9.87 (1H, s)

製造例 5

1-フルオロ-3-ヨード-5-ニトロベンゼン (2.45 g)、1,2-ジメチルイミダゾール (1.77 g)、炭酸カリウム (2.54 g)、酢酸パラジウム (II) (103 mg) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) の混合物を攪拌下に 140 °C で 14 時間加熱した。冷却後、反応混合物を水 (100 ml) 中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) で 2 回抽出した。抽出液を合わせ、水 (200 ml) で 2 回と食塩水 (100 ml) で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で脱色し、濾過した。濾液の溶媒を留去して残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィにより精製し、塩化メチレン-メチルアルコールで溶出し、5-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール (1.01 g) を黄色結晶として得た。

MS : 236 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.37 (3H, s), 3.62 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.8-7.9 (1H, m), 8.0-8.2 (2H, m)

製造例 6

5-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(400 mg)のメチルアルコール(5 ml)溶液にナトリウムメトキシド(メタノールの28%溶液)(1.64 g)を加えた。混合物を還流下44時間加熱した。冷却後、反応混合物を水(30 ml)中に注ぎ、酢酸エチル(30 ml)と塩化メチレン(30 ml)で抽出した。分取した有機層の溶媒を留去して残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィにより精製し、塩化メチレン-メチルアルコールで溶出し、3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-ニトロフェニル(メチル)エーテル(220 mg)を黄色結晶として得た。

MS: 248 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.37 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 7.7-7.9 (1H, m)

製造例 7

3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-ニトロフェニル(メチル)エーテル(208 mg)、活性炭(312 mg)とテトラヒドロフラン(3.1 ml)の混合物に塩化第二鉄・6水和物(21 mg)とヒドラジン・1水和物(0.31 ml)を加えた。その混合物を80℃で1時間加熱した。冷却後、反応混合物の溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル(40 ml)で希釈し、水で(2回、各30 ml)と食塩水(20 ml)で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去し、3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシアニリン(186 mg)を結晶として得た。

MS: 218 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.32 (3H, s), 3.49 (3H, s),

3.68 (3H, s), 5.20 (2H, br s), 6.0–6.3 (3H, m), 6.74 (1H, s)

製造例 8

トリフルオロ酢酸 (8.0 g) を 2-ブロモ-6-クロロ-4-ニトロアニリン (10.0 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) 中、次いで、亜硝酸ナトリウム (2.88 g) の水 (5 ml) 中に加え、得られた淡褐色の懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。混合物にトリエチルアミン (12.1 g) を加え、さらに 1 時間攪拌し、深紅の混合物を酢酸エチル (400 ml) と水 (300 ml) の間で分配した。分取した有機層を 1 N 塩酸で (2 回、各 200 ml)、水 (200 ml) 及び飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去して粗生成物を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し酢酸エチル-ヘキサンで溶出し、3-ブロモ-5-クロロニトロベンゼン (2.5 g) を淡黄色結晶として得た。

NMR (DMSO, δ) : 8.29 (1H, dd, $J=1.8$ Hz, 1.8 Hz), 8.32 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 1.9 Hz), 8.38 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 1.8 Hz)

製造例 9

酢酸パラジウム (II) (119 mg) を 3-ブロモ-5-クロロニトロベンゼン (2.5 g)、1, 2-ジメチルイミダゾール (2.03 g) 及び炭酸カリウム (2.92 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 中に室温で加え、得られた褐色懸濁液を 140 °C で 3 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を水 (200 ml) と酢酸エチル (2 回、各 100 ml) に分配した。有機層を合わせ、水 (2 回、各 100 ml) と飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を

留去して残渣を得、酢酸エチル-ヘキサンで粉碎し、5-(3-クロロ-5-ニトロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(1.53g)を黄色結晶として得た。

MS : 252 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.37 (3H, s), 3.61 (3H, s), 7.17 (1H, s), 8.00 (1H, dd, $J=1.7$ Hz, 1.7 Hz), 8.17 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 1.7 Hz), 8.22 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 2.0 Hz)

製造例 10

5-(3-クロロ-5-ニトロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール(13.6g)のエタノール(272ml)と水(136ml)との混合溶液に塩化アンモニウム(1.45g)、セライト(27g)と鉄粉(9.05g)を70℃で攪拌しながら加えた。還流下攪拌を2時間続けた。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(500ml)で希釈し、セライトで濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣を1N塩酸(200ml)で溶解し、塩化メチレン(3回、各100ml)で洗浄し、1N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、塩化メチレン(3回、各100ml)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去して残渣を得、酢酸エチル-エーテルで粉碎し、3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)アニリン(4.8g)を淡黄色結晶として得た。

MS : 222 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.32 (3H, s), 3.50 (3H, s), 5.53 (2H, br s), 6.5-6.6 (3H, m), 6.81 (1H, s)

製造例 1 1

3-ニトロベンズアルデヒド (302 mg)、4-アミノ-2-クロロピリジン (308 mg) と N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物に、攪拌下室温でチタニウム (IV) イソプロポキシド (852 mg) を滴下して加えた。27時間攪拌後、反応混合物にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (2.12 g) を加え、攪拌を7日間続けた。得られた反応混合物を酢酸エチル (20 ml) で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (2.1 ml) で冷却し、30分間攪拌した。生成した沈殿物を濾去して、濾液を水 (3回、各20 ml) で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去して残渣を得、酢酸エチル-ヘキサンで粉碎し、N-(3-ニトロベンジル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル) アミン (383 mg) を結晶として得た。

MS : 264 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.52 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 6.4-6.7 (2H, m), 7.5-7.9 (4H, m), 8.1-8.3 (2H, m)

製造例 1 2

N-(3-ニトロベンジル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル) アミン (264 mg)、塩化アンモニウム (27 mg)、エチルアルコール (5 ml)、テトラヒドロフラン (2.5 ml) と水 (2.5 ml) の混合物にセライト (270 mg) と鉄粉 (168 mg) を加え、70°Cで攪拌した。攪拌を2時間還流下続けた。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (20 ml) で希釈し、セライトで濾過した。濾液を水 (2回、各30 ml) と食塩水 (20 ml) で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶媒を留去し、N-(3-アミノベンジル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル) アミン (250 mg) を得た。

MS : 234 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.16 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.06 (2H, br s), 6.3-6.6 (5H, m), 6.97 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.39 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=5.8$ Hz)

製造例 13

5-フルオロ-2-メトキシベンゼンカルボチオアミド (4.04 g) のアセトン (22 ml) 中懸濁液に、ヨウ化メチル (2.71 ml) を室温で加えた。混合液を一晩中攪拌した。翌日、イソプロピルエーテル (22 ml) を加え、生成した沈殿物を濾取し、イソプロピルエーテル (3回、各 5 ml) で洗浄し、メチル 5-フルオロ-2-メトキシベンゼンカルブイミドチオアート・ヨウ化水素酸塩 (6.26 g) を暗橙色結晶として得た。

mp : 122-123°C

MS : 200 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.70 (3H, s), 3.37 (2H, br s), 3.86 (3H, s), 7.29 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 4.3 Hz), 7.43-7.53 (2H, m)

製造例 14

N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-2-メトキシシンナムアミド (0.75 g) に、酢酸エチル中 4N塩酸 (10 ml) を加えた。一時間後室温にて酢酸エチル (100 ml)、1N水酸化ナトリウム (50 ml) を加えた。有機層を分取し、水酸化ナトリウムの薄い水溶液で洗浄 (2回) し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を留去し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶し、N-(3-アミノフェニル)-2-メトキシシンナムアミド (339 mg) を黄色結

晶として得た。

mp : 137 – 139 °C

MS : 269 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.88 (3H, s), 5.08 (2H, s),
6.27 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.75–7.14 (6H, m),
7.39 (1H, dd, $J=7.1$ Hz, 7.1 Hz), 7.55 (1H,
d, $J=7.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 9.84 (1H, s)

製造例 15

N-(3-シアノフェニル)-2-クロロシンナムアミド(10.19 g)、
チオアセトアミド(13.5 g)、ジオキサン(18 ml)及び4N塩酸(18 ml)のジオキサン中混合物を100 °Cで30分間加熱した。冷却後、氷水(400 ml)中に注ぎ、30分間放置した。生成した沈殿物を濾取し、
水で洗浄した。塩化メチレン(500 ml)でスラリー状にし、濾取し、それからメタノール(10 ml)中でスラリー状にし、濾取し、メタノール(2回、各5 ml)で洗浄し、N-[3-(アミノカルボチオイル)フェニル]-2-クロロシンナムアミド(8.13 g)を淡褐色結晶として得た。

mp 195 – 197 °C

MS : 339 (M+Na)

NMR (DMSO, δ) : 6.91 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.35–7.60 (5H, m), 7.73–7.95 (3H, m), 8.19 (1H, s), 9.52 (1H, s), 9.90 (1H, s), 10.50 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.4} : C ; 59.31, H ; 4.29, N ; 8.65

実測値 : C ; 59.37, H ; 4.14, N ; 8.66

製造例 16

第三級ブチル 3-アミノフェニルカルバメイト (416 mg)、2-クロロケイ皮酸 (365 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg)、及び塩化メチレン (5 ml) の懸濁液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (575 mg) を室温で加えた。二日間攪拌した。酢酸エチル (50 ml) で希釈し、0.1 N 塩酸で洗浄 (3 回、各 25 ml) し、次いで水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 回、各 25 ml) 及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去し、N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル) アミノ]フェニル]-2-クロロシンナムアミド (0.77 g) を白色泡状物として得た。

MS: 317 ($M - C_4H_8 + 1$)

NMR (DMSO, δ): 1.48 (9H, s), 6.91 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 8.1 Hz), 7.40-7.65 (4H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.86-7.89 (1H, m), 9.40 (1H, s), 10.27 (1H, s).

製造例 17

製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-2-クロロシンナムアミド

mp: 184-185°C

MS: 291 ($M + 1$)

NMR (DMSO, δ): 5.00 (2H, s), 6.24-6.34 (1H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 8.7 Hz), 7.12 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.

4.1 – 7.50 (2H, m), 7.52 – 7.59 (1H, m), 7.72 – 7.79 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 9.76 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{0.2}: C; 61.21, H; 4.25, N; 9.52

実測値: C; 61.13, H; 3.99, N; 9.38

製造例 18

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N – [5 – [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] – 2 – フルオロフェニル] – 2 – クロロシナムアミド

mp: 203 – 205 °C

MS: 335 (M – C₄H₈ + 1), 291 (M – BOC + 1)

NMR (DMSO, δ): 1.48 (9H, s), 7.04 – 7.21 (3H, m), 7.40 – 7.49 (2H, m), 7.53 – 7.60 (1H, m), 7.73 – 7.80 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 9.41 (1H, s), 9.99 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{0.2}: C; 60.90, H; 5.21, N; 7.10

実測値: C; 60.87, H; 5.01, N; 6.98

製造例 19

製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。

第三級ブチル 3 – アミノ – 4 – フルオロフェニルカルバメイト

MS: 127 (M – BOC + 1)

NMR (DMSO, δ): 1.45 (9H, s), 5.00 (2H, s),

6.60–7.20 (3H, m), 9.01 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{0.5}: C; 56.16, H; 6.85, N; 11.91

実測値: C; 56.29, H; 6.52, N; 11.83

製造例 20

製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。

4-(1,3-チアゾール-4-イル)アニリン

mp: 93–95°C

MS: 177 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 5.28 (2H, br s), 6.56–6.64 (2H, m), 7.62–7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=1.9 Hz), 9.08 (1H, d, J=1.9 Hz)

元素分析:

計算値: C; 61.34, H; 4.58, N; 15.89

実測値: C; 61.29, H; 4.53, N; 15.89

製造例 21

五硫化リン (6.66 g)、ジオキサン (75 ml) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) の混合物を窒素雰囲気下 1 時間穏やかに還流した。冷却後、黄色泡状物から傾瀉した。この溶液の三分の一を 2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (1.22 g) に加え、得られた溶液を 1 時間還流した。室温まで冷却し、水 (300 ml) を加え、炭酸マグネシウム (5 g) で中和した。1 時間後生成した沈殿物を濾取し、水 (3 回) で洗浄し、4-(4-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール (1.03 g) を褐色の固形物として得た。

MS : 207 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 8.23–8.36 (4H, m), 8.54 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.29 (1H, d, $J=1.8$ Hz)

製造例 22

製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。

4-(1,3-オキサゾール5-イル)アニリン

MS : 161 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 5.45 (2H, br s), 6.58–6.66 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.34–7.39 (2H, m), 8.25 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.25} : C ; 65.64, H ; 5.20, N ; 17.01

実測値 : C ; 65.53, H ; 4.97, N ; 16.85

製造例 23

製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。

4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン

MS : 160 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 5.20 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 2.0 Hz), 6.58–6.67 (2H, m), 7.37–7.46 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=2.4$ Hz)

製造例 24

ピラゾール (0.82 g)、4-フルオロ-1-ニトロベンゼン (1.4

1 g)、炭酸カリウム (1.66 g) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を110℃で4時間加熱した。冷却後、水 (100 ml) 中に注いだ。1時間後、生成した沈殿物を濾取し、水で洗浄し、1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール (2.68 g) を淡黄色結晶として得た。

MS : 190 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.67 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 1.8 Hz), 7.89 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.08-8.18 (2H, m), 8.32-8.42 (2H, m), 8.74 (1H, d, $J=2.6$ Hz)

製造例 25

ジカルボン酸ジ第三級ブチル (7.86 g)、4-フルオロ-3-ニトロアニリン (4.68 g) 及びテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を3日間還流した。溶媒を留去し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサノ-酢酸エチルで溶出し、第三級ブチル 4-フルオロ-3-ニトロフェニルカルバメイト (9.08 g) を橙色結晶として得た。

MS : 157 (M-BOC+1)

NMR (CDCl₃, δ) : 1.53 (9H, s), 6.62 (1H, br s), 7.21 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 9.0 Hz), 7.61 (1H, ddd, $J=9.0$ Hz, 3.1 Hz, 3.1 Hz), 8.14 (1H, dd, $J=6.4$ Hz, 2.8 Hz)

製造例 26

2-(4-ニトロフェニル)-2-オキソエチルホルムアミド (0.64 g)、トルエン (10 ml)、ホスホラスオキシ塩化物 (2 ml) の混合物を1時間還流した。冷却後、慎重に氷水 (100 ml) を加え、塩化メチレ

ン(200ml)を加え、その後炭酸カリウムで中和した。有機層を分取し、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メタノールで溶出し、5-(4-ニトロフェニル)-1,3-オキサゾール(0.50g)を褐色結晶として得た。

MS: 191 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 8.01 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.34 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.62 (1H, s)

製造例 27

ホルミル[2-(4-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]ホルミアミド(0.80g)のメタノール(15ml)中懸濁液にトリエチルアミンを一滴加えた。室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルから再結晶し、2-(4-ニトロフェニル)-2-オキソエチルホルムアミド(0.66g)を褐色結晶として得た。

MS: 209 (M+1)

NMR (CDCl₃, δ): 4.86 (2H, dd, $J=4.6$ Hz, 0.8 Hz), 6.62 (1H, br s), 8.11-8.20 (2H, m), 8.33-8.41 (3H, m)

製造例 28

2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン(2.44g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、室温でジホルミルイミド・ナトリウム塩(0.95g)を加えた。1時間攪拌した。水(100ml)中に注ぎ、酢酸エチル(100ml)を加え、有機層を分取し、水(2回)で洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液の溶

媒を留去した。酢酸エチル (5 ml) から再結晶し、ホルミル [2-(4-ニトロフェニル)-2-オキソエチル] ホルムアミド (0.83 g) をタニン結晶として得た。

MS : 237 (M+1)

NMR (CDCl₃, δ) : 5.12 (2H, s), 8.14 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.38 (2H, d, J=8.9 Hz), 9.05 (2H, s)

製造例 29

製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。

4-(1-メチル-1H-イミダゾール4-イル) アニリン

mp : 168-179°C

MS : 174 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.63 (3H, s), 4.98 (2H, br s), 6.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.2 Hz)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.15} : C ; 68.28, H ; 6.47, N ; 23.89

実測値 : C ; 68.24, H ; 6.35, N ; 24.02

製造例 30

4-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール (2.34 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.71 g)、その後ヨウ化メチル (1.56 ml) を加えた。室温で4時間攪拌した。氷水 (300 ml) 中に注いだ。30分後、濾取し、水で洗浄し、風乾し、1

ーメチルー４－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－イミダゾールを褐色結晶として得た。

mp : 185 – 187 °C

MS : 204 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.72 (3H, s), 7.76 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.95 – 7.99 (2H, m), 8.19 – 8.25 (2H, m)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.25} : C ; 57.83, H ; 4.61, N ; 20.23

実測値 : C ; 57.83, H ; 4.34, N ; 20.26

製造例 3 1

２－ブロモ－１－（４－ニトロフェニル）エタノン（４．８８ g）と、ホルミアミド（２０ ml）の溶液を１９０℃の油浴中で１時間攪拌した。冷却後、氷水（２００ ml）中に注ぎ、３ N 塩酸（２０ ml）を加えた。３０分後、不溶物を濾去した。強アルカリ性になるまで、水酸化ナトリウム溶液（約 ３．０ g）を加え、３０分後、濾取し、水で洗浄し、減圧下 ６０℃で乾燥し、４－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール（２．３４ g）を褐色固形物として得た。

MS : 190 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 7.83 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.03 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.22 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 12.47 (1H, br s)

製造例 3 2

製造例 1 3 と同様にして下記の化合物を得た。

5-クロロ-2-メトキシベンゼンカルビミドチオアート・ヨウ化水素酸塩

mp : 162-163°C

MS : 216 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.73 (3H, s), 3.38 (2H, br s),
3.88 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.63
(1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=9.0$ Hz,
2.7 Hz)

元素分析 :

計算値 + (EtOAc) _{0.1} : C ; 32.03, H ; 3.37, N ; 3.
97

実測値 : C ; 31.96, H ; 3.17, N ; 4.30

製造例 33

製造例 13 と同様にして下記の化合物を得た。

メチル 3-(2-クロロシンナモイルアミノ)ベンゼンカルブイミドチオア
ート・ヨウ化水素酸塩

mp : 208-210°C

MS : 331 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.81 (3H, s), 3.44 (2H, s),
6.90 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.41-7.69 (5H, m),
7.76-7.83 (1H, m), 7.86-7.99 (2H, m), 8.
41 (1H, s), 10.72 (1H, s)

元素分析 :

計算値 : C ; 44.51, H ; 3.51, N ; 6.11

実測値 : C ; 44.88, H ; 3.50, N ; 6.11

製造例 34

製造例 15 と同様にして下記の化合物を得た。

5-クロロ-2-メトキシベンゼンカルボチオアミド

mp : 145 - 146 °C

MS : 202 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.81 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.42 (1H, s), 10.09 (1H, s)

元素分析 :

計算値 : C ; 47.65, H ; 4.00, N ; 6.95

実測値 : C ; 47.48, H ; 3.87, N ; 6.80

製造例 35

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-2-トリフルオロメチルシンナ
ムアミド

mp : 167 - 170 °C

MS : 341 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 5.49 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 1.9 Hz), 6.80 - 6.94 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 1.8 Hz), 7.55 - 7.95 (5H, m), 10.19 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.5} : C ; 54.95, H ; 3.75, N ; 8.01

実測値 : C ; 55.04, H ; 3.63, N ; 7.63

製造例 36

製造例 65 と同様にして下記の化合物を得た。

5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

mp : 137-139°C

MS : 186 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.88 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=8.9$ Hz, 2.8 Hz), 7.68 (2H, br s), 7.72 (1H, d, $J=2.8$ Hz).

製造例 37

製造例 66 と同様にして下記の化合物を得た。

メチル 5-クロロ-2-メトキシベンゾアート

MS : 201 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.19 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55-7.65 (2H, m)

製造例 38

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-クロロシ
ンナムアミド

mp : 177-179°C

MS : 341 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 5.66 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.42-7.60 (3H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 10.30 (1H, s)

元素分析 :

計算値：C；56.40，H；3.55，N；8.22

実測値：C；56.36，H；3.65，N；8.08

製造例 39

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-アミノ-5-シアノフェニル)-2-トリフルオロメチルシンナ
ムアミド

mp：191-193℃

MS：332 (M+1)

NMR (DMSO, δ)：5.73 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, 1.6 Hz), 6.86 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=1.6$ Hz, 1.6 Hz), 7.27 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, 1.6 Hz), 7.60-8.00 (5H, m), 10.36 (1H, s)

製造例 40

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-アミノフェニル)- α -メチルシンナムアミド

mp：140-142℃

MS：253 (M+1)

NMR (DMSO, δ)：2.08 (3H, d, $J=1.3$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.28 (1H, dd, $J=8.2$ Hz, 1.2 Hz), 6.80 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 1.2 Hz), 6.93 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 7.8 Hz), 7.03 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, 1.2), 7.23 (1H, q, $J=1.3$ Hz), 7.32-7.47 (5H, m), 9.62 (1H, s)

元素分析：

計算値：C；76.17，H；6.39，N；11.10

実測値：C；76.08，H；6.39，N；11.14

製造例 4 1

製造例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

N－（3－アミノフェニル）－4－メチルシンナムアミド

mp：90－94℃

MS：253（M+1）

NMR（DMSO， δ ）：2.34（3H，s），5.08（2H，s），
6.20（1H，d， $J=8.2$ Hz），6.72－7.02（4H，m），
7.25（2H，d， $J=7.9$ Hz），7.44－7.55（3H，m），
9.83（1H，s）

元素分析：

計算値＋（H₂O）_{0.9}：C；71.57，H；6.68，N；10.43

実測値：C；71.59，H；6.64，N；10.37

製造例 4 2

製造例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

N－（3－アミノフェニル）－3－メチルシンナムアミド

MS：253（M+1）

NMR（DMSO， δ ）：2.34（3H，s），5.09（2H，s），
6.27（1H，d， $J=8.2$ Hz），6.76－7.02（4H，m），
7.18－7.43（4H，m），7.49（1H，d， $J=15.7$ Hz），
9.85（1H，s）

製造例 4 3

製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N - (3 - アミノフェニル) - 2 - メチルシンナムアミド

ms : 141 - 142 °C

MS : 253 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.40 (3H, s), 5.08 (2H, s),
6.28 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.74 (1H, d, J=15.6 Hz),
6.79 - 6.99 (3H, m), 7.21 - 7.36 (3H, m),
7.51 - 7.61 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=15.6 Hz),
9.88 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.1} : C ; 75.63, H ; 6.43, N ; 11.02

実測値 : C ; 75.35, H ; 6.34, N ; 11.03

製造例 44

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル] - α メチル
シンナムアミド

MS : 353 (M+1), 297 (M - C₄H₈ + 1), 253 (M - BO
C + 1)

NMR (DMSO, δ) : 1.48 (9H, s), 2.09 (3H, d, J
= 1.2 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.17 (1H,
dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz), 7.26 - 7.49 (7H, m),
7.94 (1H, s), 9.34 (1H, s), 9.90 (1H, s)

製造例 45

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル] -4-メチルシンナムアミド

MS : 353 (M+1) , 297 (M-C₄H₈+1) , 253 (M-BOC+1)

NMR (DMSO, δ) : 1.48 (9H, s) , 2.34 (3H, s) , 6.80 (1H, d, J=15.7 Hz) , 7.06 (1H, d, J=8.1 Hz) , 7.17 (1H, dd, J=8.0 Hz, 8.0 Hz) , 7.21-7.29 (2H, m) , 7.41-7.59 (4H, m) , 7.84 (1H, s) , 9.37 (1H, s) , 10.12 (1H, s)

製造例 46

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル] -3-メチルシンナムアミド

MS : 353 (M+1) , 297 (M-C₄H₈+1) , 253 (M-BOC+1)

NMR (DMSO, δ) : 1.49 (9H, s) , 2.35 (3H, s) , 6.85 (1H, d, J=15.7 Hz) , 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz) , 7.12-7.59 (7H, m) , 7.84 (1H, s) , 9.38 (1H, s) , 10.14 (1H, s)

製造例 47

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル] -2-メチルシンナムアミド

MS : 353 (M+1) , 297 (M-C₄H₈+1) , 253 (M-BOC+1)

NMR (DMSO, δ) : 1.49 (9H, s), 2.41 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.24–7.35 (4H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.51–7.61 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.88 (1H, s), 9.38 (1H, s), 10.17 (1H, s)

製造例 48

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-2-クロロシンナムアミド

mp : 147–149°C

MS : 307 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 5.48 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 1.9 Hz), 6.81 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 1.9 Hz), 6.85 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 1.9 Hz), 7.40–7.49 (2H, m), 7.53–7.59 (1H, m), 7.72–7.59 (1H, m), 7.72–7.78 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 10.15 (1H, s)

元素分析 :

計算値 : C ; 58.65, H 3.94 ; , N ; 9.12

実測値 : C ; 58.62, H ; 3.85, N ; 8.85

製造例 49

製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。

3, 5-ジアミノベンゾニトリル

mp : 156–159°C

MS : 134 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 5.22 (4H, s), 6.05 (3H, s).

製造例 50

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-シアノフェニル)-2-クロロシンナムアミド

mp : 198-200°C

MS : 283 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.88 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.42-7.50 (2H, m), 7.51-7.64 (3H, m), 7.74-7.92 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 8.22 (1H, s), 10.67 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.1} : C; 67.54, H; 3.97, N; 9.85

実測値 : C; 67.33, H; 3.81, N; 9.87

製造例 51

第三級ブチル 3-ニトロフェニルカルバメイト (9.01 g) のメタノール (90 ml) 溶液を水素雰囲気下 8 時間攪拌した。セライトで濾過し、メタノールで洗浄し、溶媒を留去した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサノー酢酸エチルで溶出し、第三級ブチル 3-アミノフェニルカルバメイトを淡桃色結晶として得た。

mp : 104-106°C

MS : 209 (M+1), 109 (M-BOC+1)

NMR (DMSO, δ) : 1.45 (9H, s), 4.96 (2H, s), 6.15 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, 1.2 Hz), 6.52 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, dd, $J=7.9$ Hz)

$= 7.9 \text{ Hz}, 7.9 \text{ Hz}), 8.98 (1 \text{ H}, \text{s})$

製造例 5 2

製造例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-アミノフェニル)-2-トリフルオロメチルシンナムアミド

mp: 141-142°C

MS: 307 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 5.11 (2H, s), 6.30 (1H, d, $J=8.7 \text{ Hz}$), 6.78-7.01 (4H, m), 7.62 (1H, dd, $J=7.3 \text{ Hz}, 7.3 \text{ Hz}$), 7.72-7.91 (4H, m), 10.02 (1H, s)

元素分析:

計算値: C; 62.74, H; 4.28, N; 9.15

実測値: C; 62.63, H; 4.27, N; 9.09

製造例 5 3

製造例 4 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-アミノフェニル)-4-クロロシンナムアミド

mp: 167-168°C

MS: 273 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 5.10 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J=8.2 \text{ Hz}$), 6.78-7.01 (4H, m), 7.46-7.69 (5H, m), 9.89 (1H, s)

元素分析:

計算値: C; 66.06, H; 4.80, N; 10.27

実測値: C; 65.86, H; 4.78, N; 10.16

製造例 5 4

製造例 1 6 と同様にして下記の化合物を得た。

N - (3 - ニトロフェニル) - 4 - クロロシンナムアミド

mp : 255 - 256 °C

MS : 303 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.82 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.59 - 7.72 (4H, m), 7.90 - 8.03 (2H, m), 8.74 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, 2.1 Hz), 10.73 (1H, s)

元素分析 :

計算値 : C ; 59.52, H ; 3.66, N ; 9.25

実測値 : C ; 59.20, H ; 3.58, N ; 9.19

製造例 5 5

製造例 1 6 と同様にして下記の化合物を得た。

N - [3 - [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル] - 2 - トリフルオロメチルシンナムアミド

mp : 172 - 173 °C

MS : 307 (M-BOC+1)

NMR (DMSO, δ) : 1.48 (9H, s), 6.92 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 8.1 Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=7.4$ Hz), 7.77 - 7.96 (5H, m), 9.40 (1H, s), 10.31 (1H, s)

製造例 5 6

製造例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

N- (3-アミノフェニル) -3-メトキシシンナムアミド

MS : 269 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.80 (3H, s), 5.09 (2H, s),
6.27 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.77-7.02 (5H, m),
7.15-7.21 (2H, m), 7.36 (1H, dd, $J=8.0$ Hz,
8.0 Hz), 7.50 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 9.86 (1H,
s)

製造例 57

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル] -2-メト
キシシンナムアミド

MS : 313 (M-C₄H₈ +1), 269 (M-BOC+1)

NMR (DMSO, δ) : 1.48 (9H, s), 3.89 (3H, s),
6.89 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.98-7.21 (4H, m),
7.38 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.0$
Hz), 7.55 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.78 (1H, d, J
=15.8 Hz), 7.86 (1H, s), 9.37 (1H, s), 10.
12 (1H, s)

製造例 58

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [(第三級ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル] -3-メト
キシシンナムアミド

MS : 313 (M-C₄H₈ +1), 269 (M-BOC+1)

NMR (DMSO, δ) : 1.48 (9H, s), 3.81 (3H, s),
6.85 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 6.94-7.24 (5H, m),

7.31-7.50 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=15.8$ Hz),
7.84 (1H, s), 9.38 (1H, s), 10.16 (1H, s)

製造例 59

製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-アミノフェニル)-3-クロロシンナムアミド

mp: 112-114°C

MS: 273 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 5.10 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J=7$ Hz), 6.70-7.00 (4H, m), 7.41-7.60 (4H, m), 7.67 (1H, s), 9.88 (1H, s)

製造例 60

製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-アミノフェニル)-2-クロロシンナムアミド

mp: 159-161°C

MS: 273 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 5.11 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.78-7.08 (4H, m), 7.39-7.54 (2H, m), 7.54-7.63 (1H, m), 7.71-7.83 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 9.98 (1H, s)

製造例 61

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-3-クロロシンナムアミド

MS: 395 (M+Na)

NMR (DMSO, δ) : 1.48 (9H, s), 6.90 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 8.0 Hz), 7.40–7.62 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.84 (1H, s), 9.40 (1H, s), 10.18 (1H, s)

製造例 6 2

製造例 6 4 と同様にして下記の化合物を得た。

5-クロロ-2-メトキシベンゾニトリル

mp : 97–99°C

MS : 168 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.92 (3H, s), 7.28 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.7 Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)

製造例 6 3

製造例 1 5 と同様にして下記の化合物を得た。

5-フルオロ-2-メトキシベンゼンカルボチオアミド

mp : 141–142°C

MS : 184 (M–1)

NMR (DMSO, δ) : 3.80 (3H, s), 7.07 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 4.5 Hz), 7.23 (1H, ddd, $J = 9.0$ Hz, 9.0 Hz, 3.3 Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 9.4$ Hz, 3.2 Hz), 9.41 (1H, s), 10.09 (1H, s)

元素分析 :

計算値 : C ; 51.88, H ; 4.35, N ; 7.56

実測値 : C ; 51.82, H ; 3.98, N ; 7.39

製造例 6 4

N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に、ホスホラスオキシクロリド (2.33 ml) を 5℃ で加えた。5℃ で窒素雰囲気下で 30 分間攪拌し、5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド (1.40 g) を加えた。混合物を 5℃ で 1 時間攪拌した。水 (100 ml) 中に注ぎ、30 分間放置し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、風乾して、5-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリル (1.45 g) を白色結晶として得た。

mp : 113 – 114℃

IR (KBr) : 2229 cm^{-1}

MS : 152 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.90 (3H, s), 7.27 (1H, dd, $J=9.4\text{ Hz}$, 4.2 Hz), 7.58 (1H, ddd, $J=9.2\text{ Hz}$, 9.2 Hz , 3.2 Hz), 7.75 (1H, dd, $J=8.2\text{ Hz}$, 3.2 Hz)

製造例 6 5

メチル 5-フルオロ-2-メトキシベンゾアート (2.20 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 及びナトリウムメトキシド (100 mg) の溶液を 100℃ で 7 時間加熱した。室温に冷却し、酢酸エチル (ml) で希釈し、水 (3回、各 100 ml) 及び食塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を留去し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メタノールで溶出し、5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド (1.48 g) を白色結晶として得た。

mp : 144 – 146℃

IR (KBr) : 3448, 1674 cm^{-1}

MS : 170 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.88 (3H, s), 7.16 (1H, dd, $J=9.1$ Hz, 4.4 Hz), 7.33 (1H, ddd, $J=9.1$ Hz, 9.1 Hz, 3.4 Hz), 7.53 (1H, dd, $J=9.4$ Hz, 3.3 Hz), 7.70 (2H, s)

製造例 66

5-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (2.0 g)、炭酸カリウム (4.42 g)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (25 ml) の混合物に、室温でヨウ化メチル (3.98 ml) を加えた。室温で4時間攪拌し、酢酸エチル (100 ml) で希釈し、水 (2回、各100 ml) 及び食塩水 (2回、各100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液の溶媒を留去し、5-フルオロ-2-メトキシ安息香酸メチル (2.23 g) を黄色液状物として得た。

MS : 185 (M+1), 153 (M-CH₃OH+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 4.2 Hz), 7.35-7.48 (2H, m).

製造例 67

製造例 25 と同様にして下記の化合物を得た。

第三級ブチル 3-ニトロフェニルカルバメイト

MS : 139 (M-BOC+1)

NMR (DMSO, δ) : 1.50 (9H, s), 7.54 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 8.1 Hz), 7.73-7.86 (2H, m), 8.48 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, 2.1 Hz), 9.91 (1H, s)

製造例 68

製造例 16 と同様にて下記の化合物を得た。

N- (4-シアノフェニル) -2-クロロシナムアミド

mp : 206-207°C

MS : 283 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.90 (1H, d, J=15.7 Hz), 7.42-7.61 (3H, m), 7.74-7.98 (6H, m), 10.75 (1H, s)

製造例 69

製造例 15 と同様にて下記の化合物を得た。

N- [4- (アミノカルボチオイル) フェニル] -2-クロロシナムアミド

MS : 317 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.91 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.40-7.99 (9H, m), 9.40 (1H, s), 9.74 (1H, s), 10.59 (1H, s)

製造例 70

製造例 13 と同様にて下記の化合物を得た。

4- (2-クロロシナモイルアミノ) ベンゼンカルブイミドチオアート・ヨウ化水素酸塩

MS : 331 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.84 (3H, s), 6.94 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.20-8.00 (9H, m), 10.90 (1H, s)

製造例 7 1

製造例 8 2 と同様にて下記の化合物を得た。

4-[(2-メチル-3-ピリジル) オキシ] ベンゾニトリル

MS : 211 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.34 (3H, s), 7.01-7.11 (2H, s), 7.35 (1H, dd, J=8.2 Hz, 4.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.2 Hz, 1.4 Hz), 7.80, 7.91 (2H, m), 8.40 (1H, dd, J=4.7 Hz, 1.4 Hz)

製造例 7 2

製造例 1 5 と同様にて下記の化合物を得た。

4-[(2-メチル-3-ピリジル) オキシ] ベンゼンカルボチオアミド

MS : 245 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.37 (3H, s), 6.89-6.96 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=8.1 Hz, 4.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.2 Hz, 1.5 Hz), 7.92-7.99 (2H, m), 8.35 (1H, dd, J=4.6 Hz, 1.5 Hz), 9.42 (1H, s), 9.79 (1H, s)

製造例 7 3

製造例 1 3 と同様にて下記の化合物を得た。

メチル 4-[(2-メチル-3-ピリジル) オキシ] ベンゼンカルブイミド
チオアート・ヨウ化水素酸塩

MS : 259 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.45 (3H, s), 2.85 (3H, s), 7.0-8.2 (7H, m)

製造例 7 4

製造例 8 2 と同様にして下記の化合物を得た。

4-[(2-ピリジルメチル) アミノ] ベンゾニトリル

MS : 210 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.43 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 7.23-7.47 (5H, m), 7.75 (1H, ddd, $J=7.6$ Hz, 7.6 Hz, 1.8 Hz), 8.50-8.56 (1H, m)

製造例 7 5

製造例 1 5 と同様にして下記の化合物を得た。

4-[(2-ピリジルメチル) アミノ] ベンゼンカルボチオアミド

MS : 244 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.43 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 6.54 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.07 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 7.22-7.36 (2H, m), 7.74 (1H, ddd, $J=7.7$ Hz, 7.7 Hz, 1.8 Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.50-8.57 (1H, m), 8.97 (1H, s), 9.21 (1H, s)

製造例 7 6

製造例 1 3 と同様にして下記の化合物を得た。

メチル 4-[(2-ピリジルメチル) アミノ] ベンゼンカルブイミドチオア
ート・ヨウ化水素酸塩

MS : 258 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.75 (3H, s), 4.54 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 6.77 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.24-7.

3.2 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.70–7.83 (3H, m), 7.95–8.05 (1H, m), 8.51–8.57 (1H, m)

製造例 77

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[5-[(第三級ブトキシカルボニル)アミノ]-2-フルオロフェニル]-2-トリフルオロメチルシンナムアミド

MS: 325 (M-BOC+1)

NMR (DMSO, δ): 1.47 (9H, s), 6.4–8.3 (9H, m), 9.40 (1H, s), 10.02 (1H, s)

製造例 78

製造例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-2-トリフルオロメチルシンナムアミド

mp: 173–175°C

MS: 325 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 5.00 (2H, s), 6.25–6.35 (1H, m), 6.91 (1H, dd, $J=10.9$ Hz, 8.7 Hz), 7.14 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J=6.6$ Hz, 2.6 Hz), 7.62 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, 7.2 Hz), 7.73–7.92 (4H, m), 9.80 (1H, s)

製造例 79

製造例 82 と同様にして下記の化合物を得た。

4-[(1-オキシド-3-ピリジル)オキシ]ベンゾニトリル

mp : 174 – 176 °C

MS : 213 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 7.15 (1H, dd, J=8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.25–7.35 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J=8.6 Hz, 6.5 Hz), 7.85–7.95 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.28 (1H, dd, J=1.9 Hz, 1.9 Hz)

製造例 80

製造例 15 と同様にして下記の化合物を得た。

4-[(1-オキシド-3-ピリジル)オキシ]ベンゼンカルボチオアミド
MS : 247 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 7.07 (1H, dd, J=8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.12–7.20 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=8.6 Hz, 6.4 Hz), 7.95–8.03 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=6.4 Hz, 1.9 Hz), 8.18 (1H, dd, J=1.9 Hz, 1.9 Hz), 9.50 (1H, s), 9.86 (1H, s)

製造例 81

製造例 13 と同様にして下記の化合物を得た。

メチル 4-[(1-オキシド-3-ピリジル)オキシ]ベンゼンカルビミド
チオアート・ヨウ化水素酸塩

MS : 261 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.81 (3H, s), 7.15–7.22 (1H, m), 7.31–7.43 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J=8.5 Hz, 6.4 Hz), 7.91–8.09 (2H, m), 8.14–8.19 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J=1.9 Hz, 1.9 Hz)

z)

製造例 8 2

1-アセチルピペラジン(3.84 g)、4-フルオロベンゾニトリル(3.03 g)、炭酸カリウム(4.15 g)及びN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)の混合物を150℃で4時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(250 ml)、水(250 ml)を加え、有機層を分取し、水(100 ml)と食塩水(100 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メタノールで溶出し、4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)ベンゾニトリル(3.16 g)を白色結晶として得た。

mp : 103-105℃

MS : 229 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.04 (3H, s), 3.29-3.45 (4H, m), 3.51-3.61 (4H, m), 6.97-7.07 (2H, m), 7.55-7.65 (2H, m)

製造例 8 3

製造例 1 5と同様にして下記の化合物を得た。

4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)ベンゼンカルボチオアミド

MS : 264 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.04 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 3.50-3.64 (4H, m), 6.92 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.9 Hz), 9.17 (1H, s), 9.43 (1H, s)

製造例 8 4

製造例 1 3 と同様にして下記の化合物を得た。

メチル 4 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル) ベンゼンカルブイミドチオ
アート・ヨウ化水素酸塩

MS : 2 7 8 (フリー体 + 1)

NMR (DMSO, δ) : 2 . 0 5 (3 H, s) , 2 . 7 7 (3 H, s) ,
3 . 4 - 3 . 7 (8 H, m) , 7 . 0 8 (2 H, d, $J = 9 . 1$ H z) , 7 .
8 4 (2 H, d, $J = 9 . 1$ H z)

製造例 8 5

製造例 1 6 と同様にして下記の化合物を得た。

N - (3 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - 2 - シアノシンナムアミド

mp : 2 6 1 - 2 6 3 °C

MS : 2 9 8 (M + 1)

NMR (DMSO, δ) : 5 . 5 0 (2 H, br s) , 6 . 3 4 (1 H,
dd, $J = 1 . 9$ H z, $1 . 9$ H z) , 6 . 8 4 (1 H, dd, $J = 1 . 8$
H z, $1 . 8$ H z) , 7 . 0 0 (1 H, dd, $J = 1 . 8$ H z, $1 . 8$ H z) ,
7 . 0 1 (1 H, d, $J = 1 5 . 5$ H z) , 7 . 6 1 (1 H, ddd, $J =$
7 . 6 H z, 7 . 6 H z, $1 . 4$ H z) , 7 . 7 6 (1 H, d, $J = 1 5 .$
5 H z) , 7 . 7 5 - 7 . 9 7 (3 H, m) , 1 0 . 2 4 (1 H, s)

製造例 8 6

製造例 1 6 と同様にして下記の化合物を得た。

(2 E) - N - (3 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - 3 - (2 - ピリジル)
- 2 - プロペンアミド

mp : 1 0 1 - 1 0 3 °C

MS : 2 7 3 (M + 1)

NMR (DMSO, δ) : 5.47 (2H, br s), 6.31 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 1.9 Hz), 6.86 (1H, dd, $J=1.8$ Hz, 1.8 Hz), 6.98 (1H, dd, $J=1.8$ Hz, 1.8 Hz), 7.28 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 7.34–7.44 (1H, m), 7.52–7.66 (2H, m), 7.86 (1H, ddd, $J=7.7$ Hz, 7.7 Hz, 1.8 Hz), 8.62–8.65 (1H, m), 10.18 (1H, s)

製造例 87

2-(アミノメチル)ピリジン (20.94 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に 2-クロロ-5-ニトロピリジン (13.95 g) を加え、室温で 5 時間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ 10 分間攪拌した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-5-ニトロピリジン (18.87 g) を得た。

APCI-mass; m/z 231 ($M+H^+$)

NMR (DMSO, δ) : 4.72 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.72 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.2–7.4 (2H, m), 7.76 (1H, dt, $J=1.7$ Hz, 7.7 Hz), 8.15 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 9.4 Hz), 8.53 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.67 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

製造例 88

2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-5-ニトロピリジン (460 mg)、鉄粉 (555 mg) 及び塩化アンモニウム (166 mg) のエタノール (10 ml) と水 (1 ml) 中懸濁液を 2 時間還流した。不溶物質を濾去し、濾液の溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水とで洗浄した。分取した有機層を硫酸ナト

リウムで乾燥し、溶媒を留去して5-アミノ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン(0.36 g)を得た。

APC1-mass; m/z 201 ($M+H^+$)

NMR (DMSO, δ): 4.29 (2H, s), 4.43 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 6.23 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 6.37 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.6 Hz), 7.1-7.3 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.69 (1H, dt, $J=1.7$ Hz, 7.6 Hz), 8.48 (1H, d, $J=4.8$ Hz)

製造例 89

3-クロロ-5-ニトロ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン(1.16 g)、炭(2 g)と塩化第二鉄・6水和物(116 mg)のテトラヒドラフラン(100 ml)中懸濁液にヒドラジン水和物(2.3 ml)を加え、混合物を2.5時間還流した。不溶物質を濾去し、濾液の溶媒を留去し、5-アミノ-3-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン(1.03 g)を得た。

APC1-mass; m/z 235 ($M+H^+$)

NMR (DMSO, δ): 4.54 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 4.65 (2H, broad s), 6.23 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.1-7.3 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.70 (1H, dt, $J=1.8$ Hz, 7.7 Hz), 8.4-8.6 (2H, m)

製造例 90

5-ニトロ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン(10 g)のアセトニトリル(200 ml)中懸濁液にN-クロロスクシンイミド(7.

5.4 g) を加え、混合物を 60 °C で 5 時間、50 °C で 14 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、沈殿物を濾取し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥し、3-クロロ-5-ニトロ-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピリジン (8.87 g) を得た。

APCl-mass ; m/z 265 (M+H⁺)

NMR (DMSO, δ) : 4.85 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 7.87 (1H, dt, J=1.7 Hz, 7.7 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.5-8.7 (2H, m), 8.86 (1H, d, J=2.4 Hz)

製造例 9 1

4-フルオロ-3-ニトロフェニルホルムアミド (5.60 g) と炭酸カリウム (5.44 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (28 ml) 中懸濁液に 2-ブロモ-3-ブタノン (4.1 ml) を加え、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、4-フルオロ-3-ニトロフェニル(1-メチル-2-オキソプロピル)ホルムアミド (6.83 g) を得た。

APCl-mass ; m/z 255 (M+H)

NMR (DMSO, δ) : 1.32 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.10 (3H, s), 4.75 (1H, q, J=7.0 Hz), 7.78-7.86 (2H, m), 8.14-8.19 (1H, m), 8.54 (1H, s)

製造例 9 2

4-フルオロ-3-ニトロフェニル(1-メチル-2-オキソプロピル)ホルムアミド (6.80 g)、酢酸アンモニウム (20.6 g) と酢酸 (5.30 ml) のキシレン (140 ml) 中懸濁液を 1.5 時間還流した。混合物に酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) を加え、その

混合物を10分間攪拌した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗固形物を酢酸エチルで洗浄し、洗液を減圧下で濃縮した。

得られた残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール／塩化メチレン（2－4％）で溶出し、1－（4－フルオロ－3－ニトロフェニル）－4，5－ジメチル－1H－イミダゾール（1.29 g）を得た。

APCl－mass；m/z 236（M+H）

NMR（DMSO， δ ）：2.10（6H，s），7.75（1H，s），7.73－7.82（1H，m），7.87－7.95（1H，m），8.19－8.23（1H，m）

製造例93

1－（4－フルオロ－3－ニトロフェニル）－4，5－ジメチル－1H－イミダゾール（480 mg）のメタノール（2.5 ml）中懸濁液を炭素（10％ w/w，50％ wet，96 mg）上のパラジウムで水素雰囲気下3時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去し、5－（4，5－ジメチル－1H－イミダゾール－1－イル）－2－フルオロアニリン（418 mg）を得た。

APCl－mass；m/z 206（M+H）

NMR（DMSO， δ ）：2.03（3H，s），2.08（3H，s），5.46（2H，s），6.35－6.53（1H，m），6.69（1H，dd，J=8.0 Hz，2.7 Hz），7.10（1H，dd，J=8.5 Hz，2.7 Hz），7.53（1H，s）

製造例94

3－ヨード－4－メトキシピリジン（0.62 g）、3－ニトロフェニル

ボロン酸 (0.57 g) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (152 mg) のジメトキシエタン (10 ml) 中懸濁液に炭酸ナトリウム水溶液 (2 M 3.43 ml) を加え、混合物を 60 °C で 6 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗淨した。分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、留去した。残渣をシリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、*n*-ヘキサン中 40-80 % の酢酸エチルで溶出し、3-(4-メトキシピリジン-3-イル) ニトロベンゼン (84 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 231 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 3.90 (3H, s), 7.24 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 7.75 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.24 (1H, dt, $J=8.2$ Hz, 1.1 Hz), 8.35 (1H, t, $J=1.0$ Hz), 8.48 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J=7.6$ Hz)

製造例 9 5

実施例 9 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(4-ニトロフェニル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 331 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 4.22 (2H, s), 7.3-7.7 (4H, m), 7.79 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.08 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.30 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 10.94 (1H, s)

製造例 9 6

製造例 1 4 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(4-アミノフェニル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

A P C I - m a s s ; m / z 3 0 1 (M + H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 4. 1 7 (2 H, s) , 4. 9 4 (2 H, m) , 6. 5 6 (2 H, d, J = 9. 2 H z) , 7. 3 - 7. 7 (9 H, m) , 7. 9 6 (1 H, d, J = 6. 6 H z) , 8. 0 6 (1 H, d, J = 7. 3 H z) , 9. 9 3 (1 H, s)

製造例 9 7

5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジルアミン (516 mg) のメタノール (10 ml) 中とテトラヒドロフラン (5 ml) の懸濁液を炭素 (50% w e t, 100 mg) 上の10%パラジウムで水素雰囲気下6時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を留去した。残渣に塩化水素溶液の4 N 1, 4-ジオキサン (2 ml) 中を加え, 10分間攪拌した。沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し, 乾燥して、N²-ピリジン-2-イルメチルーピリジン-2, 5-ジアミン (612 mg) を得た。

A P C I - m a s s ; m / z 2 0 1 (M (フリー体) + H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 4. 8 9 (2 H, s) , 6. 9 5 (1 H, d, J = 9. 1 H z) , 7. 5 9 (1 H, d d, J = 9. 1, 2. 5 H z) , 7. 7 - 7. 9 (3 H, m) , 8. 3 8 (1 H, t, J = 7. 9 H z) , 8. 7 7 (1 H, d, J = 5. 1 H z)

製造例 9 8

実施例 9 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(2-クロロ-4-ピリジル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

A P C I - m a s s ; m / z 3 2 1 (M + H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 4. 2 1 (3 H, s) , 7. 3 - 7. 8 (6 H, m) , 7. 9 - 8. 1 (2 H, m) , 8. 1 7 (1 H, d, J =

7. 2 Hz), 8. 34 (1 H, d, $J=5.6$ Hz), 10. 91 (1 H, s)

製造例 99

5-[(9H-フルオレン-1-イルカルボニル) アミノ] ニコチン酸メチル (305 mg) のメタノール (3 ml) とテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1 N, 1. 15 ml) を加え、その混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。冷却後、混合物に塩酸 (1 N, 1. 2 ml) を加え、沈殿物を濾取し、5-[(9H-フルオレン-1-イルカルボニル) アミノ] ニコチン酸 (270 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 331 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) : δ ; 4. 23 (2 H, s), 7. 3-7. 5 (4 H, m), 7. 82 (1 H, d, $J=7.1$ Hz), 7. 99 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 8. 15 (1 H, d, $J=7.1$ Hz), 8. 7-8. 9 (2 H, m), 9. 15 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 10. 73 (1 H, s), 13. 0-14. 0 (1 H, broad s)

製造例 100

2-クロロピリミジン (5. 73 g) と 2-アミノメチルピリジン (13. 53 g) の混合液を 140 °C で 30 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテルで粉碎し、濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥し、N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリミジニルアミン (5. 91 g) を得た。

APCI-mass; m/z 187. 20 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) : δ ; 4. 58 (2 H, d, $J=6.3$ Hz), 6. 59 (1 H, t, $J=4.8$ Hz), 7. 2-7. 4 (2 H, m),

7.6–7.8 (2H, m), 8.27 (2H, d, $J=4.7$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=4.7$ Hz)

製造例 101

N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン (3.0 g) の硫酸 (10 ml) 中に硝酸カリウム (6.52 g) を少量ずつ加え、混合物を 60°C で 14 時間、70°C で 20 時間攪拌した。冷却後、混合物を冷水中に注ぎ、4 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 9.0 に調整した。沈殿物を濾取し、水とメタノールで洗浄し、5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリミジニルアミン (1.57 g) を得た。

APCI-mass; m/z 232.20 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 4.73 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.2–7.4 (2H, m), 7.75 (1H, dt, $J=1.6$ Hz, 7.7 Hz), 8.50 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 9.08 (2H, dd, $J=3.4$ Hz, 5.1 Hz), 9.28 (1H, t, $J=5.9$ Hz)

製造例 102

製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。

N^2 -(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリミジニルジアミン

APCI-mass; m/z 202.27 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 4.4–4.6 (4H, m), 6.78 (1H, t, $J=6.2$ Hz), 7.2–7.4 (2H, m), 7.69 (1H, dt, $J=1.7$ Hz, 7.7 Hz), 7.79 (2H, s), 8.47 (1H, d, $J=4.8$ Hz)

製造例 103

2-アミノメチルピラジン (2.18 g) とトリエチルアミン (4.05 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、2-クロロ-5-ニトロピリジン (3.17 g) を加えた。混合物を 60℃ で 6 時間攪拌し、氷水中に注ぎ、10 分間攪拌した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、5-ニトロ-N-(2-ピラジニルメチル)-2-ピリジルアミン (4.06 g) を得た。

APCI-mass; m/z 232.20 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 4.78 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 9.4 Hz), 8.5-8.9 (4H, m), 8.89 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

製造例 104

実施例 142 と同様にして下記の化合物を得た。

3-クロロ-5-ニトロ-N-(2-ピラジニルメチル)-2-ピリジルアミン

APCI-mass; m/z 266.27, 268.27 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 4.87 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.3-8.5 (4H, m), 8.86 (1H, d, $J=2.4$ Hz)

製造例 105

製造例 138 と同様にして下記の化合物を得た。

3-クロロ-N²-(2-ピラジニルメチル)-2,5-ピリジルジアミン

APCI-mass; m/z 236.27, 238.20 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 4.5-4.7 (4H, m), 6.32 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=2.4$ Hz)

7. 40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8. 4–8. 7 (3H, m)

製造例 106

製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。

3-(4-メトキシピリジン-3-イル) アニリン

APCI-mass; m/z 201 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 3. 81 (3H, s), 5. 10 (2H, s), 6. 5–6. 7 (2H, m), 7. 04 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7. 12 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 7. 5–7. 7 (1H, m), 8. 26 (1H, s), 8. 41 (1H, d, $J = 5.7$ Hz)

製造例 107

製造例 109 と同様にして下記の化合物を得た。

3-(1-メチル-2-ジフルオロメチル-1H-イミダゾール-5-イル) ニトロベンゼン

APCI-mass; m/z 254 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 3. 78 (3H, s), 7. 22 (1H, t, $J = 52.1$ Hz), 7. 33 (1H, s), 7. 81 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 8. 01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8. 2–8. 4 (2H, m)

製造例 108

製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。

3-(1-メチル-2-ジフルオロメチル-1H-イミダゾール-5-イル) アニリン

APCI-mass; m/z 224 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 3. 69 (3H, s), 5. 25 (2

H, s), 6.5–6.7 (3H, m), 7.01 (1H, t, $J=26.5$ Hz), 7.1–7.2 (2H, m)

製造例 109

N-[2-[3-[ヒドロキシ(オキシド)アミノ]フェニル]-2-オキソエチル]アセトアミド (475 mg) のトルエン (5 ml) 溶液に、エチルアミンのエタノール (20% w/v, 2 ml) 溶液と酢酸 (1 ml) を加えた。混合物を 95℃で 30 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。その溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 2% メタノール塩化メチレン中 25 g) により精製し、3-(1-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) ニトロベンゼン (304 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 232 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 1.17 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.39 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.75 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.1–8.3 (2H, m)

製造例 110

製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。

3-(1-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) アニリン

APCI-mass; m/z 202.4 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 1.14 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.34 (3H, s), 3.91 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.18 (2H, s), 6.4–6.6 (3H, m), 6.69 (1H, s), 7.0–7.2 (1H, m)

製造例 1 1 1

製造例 1 4 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N^2 - (2 - ピラジニルメチル) - 2, 5 - ジアミノピリジン

APCI - mass ; m/z 202 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6) : δ ; 4.32 (2H, s), 4.49 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 6.34 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 6.41 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.8 Hz), 7.41 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.46 (1H, s), 8.55 (2H, s)

製造例 1 1 2

5 - ブロモピリミジン (1.0 g) の懸濁液に、2 - メトキシフェニルボロン酸 (1.05 g) と炭酸ナトリウム (2.0 g) の 95% エタノール (10 ml) 中を炭素 (50% wet, 0.4 g) 上の 10% パラジウムに加え、混合物を 36 時間還流した。溶媒を留去により除去した。残渣に酢酸エチルと水を加え、混合物を 10 分間攪拌した。触媒を濾過し、濾液中の有機層を分離した。溶液を 1 N 水酸化ナトリウム溶液と食塩水で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し留去して 2 - (ピリミジン - 5 - イル) アニソール (984 mg) を得た。

APCI - mass ; m/z 187.2 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6) : δ ; 3.82 (3H, s), 7.08 (1H, dt, $J=1.0$ Hz, 7.4 Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.4 - 7.6 (2H, m), 8.93 (2H, s), 9.13 (1H, s)

製造例 1 1 3

2-(ピリミジン-5-イル)アニソール(830mg)の硫酸(5ml)中と酢酸(10ml)の懸濁液に、硝酸カリウム(450mg)を0℃で少量ずつ加えた。混合物を5℃で1時間攪拌し、氷水に注いだ。懸濁液を4N水酸化ナトリウム水溶液でpH8.0に調整し酢酸エチルで抽出した。有機層を抽出し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取、乾燥して3-(ピリミジン-5-イル)-4-メトキシニトロベンゼン(443mg)を得た。

APCI-mass; m/z 232 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 3.96 (3H, s), 7.42 (1H, d, J=9.4Hz), 8.3-8.4 (2H, m), 9.02 (2H, s), 9.21 (1H, s)

製造例114

3-ニトロフェニルイソチオシアネート(1.8g)とアセチルヒドラジン(740mg)のn-ブタノール中懸濁液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.36ml)を加えた。混合物を8時間還流し留去した。残渣に1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、メタノールで洗浄して乾燥させ、5-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(1.56g)を得た。

APCI-mass; m/z 237.33 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.14 (3H, s), 7.87 (1H, t, J=7.9Hz), 7.97 (1H, dt, J=8.2Hz, 1.6Hz), 8.3-8.5 (2H, m), 13.77 (1H, broad s)

製造例 115

5-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン (1.0 g) の酢酸 (20 ml) 中懸濁液に、亜硝酸ナトリウム (1.17 g) 水 (6 ml) 溶液を 5℃ で一滴ずつ加え、混合物を 100℃ で 4.5 時間攪拌した。溶媒を留去により除去し、残渣に水を加えた。

溶液を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 9.0 に調整した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し乾燥させ、3-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール (564 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 205 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 2.39 (3H, s), 7.88 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.03 (1H, m), 8.37 (1H, m), 8.43 (1H, t, J=4.1 Hz), 8.79 (1H, s)

製造例 116

製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。

3-(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル) アニリン
APCI-mass; m/z 175 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 2.31 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.5-6.6 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J=7.9 Hz, 1.8 Hz), 7.17 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.58 (1H, s)

製造例 117

製造例 141 と同様にして下記の化合物を得た。

4-メトキシ-3-(5-ピリミジニル) アニリン
APCI-mass; m/z 202.27 (M+H⁺)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ; 3.66 (3H, s), 4.82 (2H, m), 6.6–6.8 (2H, m), 6.91 (1H, dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 2.1 Hz), 8.86 (2H, s), 9.10 (1H, s)

製造例 118

2-(3-ニトロフェニル)-1,3-ジオキソラン (12.8 g)、塩化アンモニウム (1.75 g)、エチルアルコール (100 ml) と水 (50 ml) の混合物にセライト (12.8 g) と鉄粉 (11.0 g) を加え、 70°C で攪拌した。攪拌を還流下 40 分間続けた。冷却後、反応混合物を酢酸エチル (250 ml) で希釈し、セライトで濾過した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) と食塩水 (100 ml) で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で脱色し、濾過した。濾液の溶媒を留去し、油状物として 3-(1,3-ジオキソラン-2-イル) アニリン (9.76 g) を得た。

MS : 166 ($M+1$)

NMR (DMSO , δ) : 3.8–4.1 (4H, m), 5.10 (2H, br s), 5.55 (1H, s), 6.4–6.7 (3H, m), 7.00 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)

製造例 119

実施例 156 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (6.29 g)

MS : 358 ($M+1$)

NMR (DMSO , δ) : 3.8–4.2 (4H, m), 4.20 (2H, br s), 5.75 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.2–8.1 (9H, m), 8.11 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1

0.40 (1H, s)

製造例 120

N-[3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (5.90 g) のテトラヒドロフラン (110 ml) 中懸濁液に、1N塩酸 (20 ml) を室温で加えた。3時間攪拌後、反応生成物を酢酸エチル (300 ml) で希釈し、水 (2X100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml)、食塩水 (100 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。留去して得られた残渣を酢酸エチル (40 ml) で粉碎し、N-(3-ホルミルフェニル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (4.44 g) の淡褐色結晶を得た。

MS: 314 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 4.22 (2H, br s), 7.3-7.9 (7H, m), 7.9-8.2 (3H, m), 8.45 (1H, br s), 10.04 (1H, s), 10.63 (1H, br s)

製造例 121

実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。

2-クロロ-N-(3-ニトロベンジル)-4-ピリジルアミン

MS: 264 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 4.52 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 6.5-6.7 (2H, m), 7.5-7.9 (4H, m), 8.0-8.3 (2H, m)

製造例 122

製造例 118 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-アミノベンジル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル)アミン

MS : 234 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.16 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.06 (2H, br s), 6.36–6.6 (5H, m), 6.97 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.39 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=5.8$ Hz)

製造例 123

2-クロロ-N-(3-ニトロベンジル)-4-ピリジルアミン (264 mg) のメタノール (10 ml) 中懸濁液に、炭素 (10%, 50% wet, 50 mg) 上のパラジウムを加え、得られた混合物を水素常圧下で3時間水素添加した。

触媒を濾過し、濾液を減圧下で濃縮しN-(3-アミノベンジル)-N-(4-ピリジル) アミン (232 mg) を得た。

MS : 200 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.36 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.4–6.6 (3H, m), 6.7–7.2 (3H, m), 8.15 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 9.22 (1H, t, $J=5.8$ Hz)

製造例 124

1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (1.87 g)、イミダゾール (143 mg) とアセトニトリル (27 ml) の混合物にアセトニトリル (7 ml) とイミダゾール (477 mg) 中の3-ニトロベンジルアミン・塩酸塩 (1.32 g) の懸濁液を2~4℃で加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物に4-フルオロ-1, 2-ベンゼンジアミン (1.77 g) を攪拌下に加えた。反応混合物を50℃で3時間、室温で20時間攪拌した。減圧下で反応混合物の溶媒を留去し、残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル-n-ヘキサン=2/3で溶出し、N

— (2-アミノ-4-フルオロフェニル) N' — (3-ニトロベンジル) チオ尿素 (2.28 g) を得た。

MS : 321 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.80 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 5.17 (2H, br s), 6.2–6.6 (2H, m), 6.8–7.1 (1H, m), 7.61 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.8–8.2 (3H, m), 9.00 (1H, br s)

製造例 125

N — (2-アミノ-4-フルオロフェニル) — N' — (3-ニトロベンジル) チオ尿素 (2.03 g) のトルエン (50 ml) 中懸濁液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.82 g) を室温で加えた。混合物を 110°C で 30 分間熱した。冷却後、酢酸エチル (50 ml) で希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (80 ml)、水 (2 X 50 ml)、食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。留去して得られた残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し酢酸エチルで溶出し、5-フルオロ-N-(3-ニトロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (676 mg) の結晶を得た。

MS : 287 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.64 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 6.5–6.8 (1H, m), 6.8–7.2 (2H, m), 7.2–7.6 (1H, m), 7.63 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.24 (1H, br s), 11.00 (1H, br s)

製造例 126

製造例 1 1 8 と同様にして下記の化合物を得た。

N - (3 - アミノベンジル) - 5 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - アミン

MS : 2 5 7 (M + 1)

NMR (DMSO, δ) : 4 . 3 5 (2 H, d, J = 6 . 1 H z) , 5 . 0 1 (2 H, b r s) , 6 . 3 - 6 . 8 (4 H, m) , 6 . 8 - 7 . 2 (4 H, m)

製造例 1 2 7

製造例 1 2 4 と同様にして下記の化合物を得た。

N - (2 - アミノ - 4 - メトキシフェニル) - N' - (3 - ニトロベンジル)
チオ尿素

MS : 3 3 3 (M + 1)

NMR (DMSO, δ) : 3 . 6 7 (3 H, s) , 4 . 7 9 (2 H, d, J = 5 . 9 H z) , 4 . 8 7 (2 H, b r s) , 6 . 1 8 (1 H, d d, J = 2 . 7 H z , 8 . 6 H z) , 6 . 3 4 (1 H, d, J = 2 . 7 H z) , 6 . 8 4 (1 H, d, J = 8 . 6 H z) , 7 . 6 0 (1 H, t, J = 7 . 8 H z) , 7 . 7 - 7 . 9 (2 H, m) , 8 . 0 - 8 . 2 (2 H, m) , 8 . 9 5 (1 H, b r s)

製造例 1 2 8

製造例 1 2 5 と同様にして下記の化合物を得た。

5 - メトキシ - N - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - アミン

MS : 2 9 9 (M + 1)

NMR (DMSO, δ) : 3 . 6 9 (3 H, s) , 4 . 6 2 (2 H, d, J = 6 . 0 H z) , 6 . 4 - 6 . 6 (1 H, m) , 6 . 7 3 (1 H, b r s) ,

6.9-7.4 (2H, m), 7.62 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.0-8.2 (1H, m), 8.24 (1H, br s), 10.7-10.9 (1H, m)

製造例 129

製造例 118 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(3-アミノベンジル)-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン

MS: 269 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.69 (3H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.00 (2H, br s), 6.3-6.6 (4H, m), 6.72 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.8-7.1 (3H, m), 10.51 (1H, br s)

製造例 130

5-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール (400 mg) とモルフォリン (5 ml) の混合物を還流下で 36 時間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、水 (30 ml) で 2 回洗浄した。分取した有機層を留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルで粉砕し、粗結晶を得た。粗結晶を塩化メチレン中で溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で脱色し、濾過した。イソプロピルエーテルで粉砕して得られた残渣を留去し、4-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-ニトロフェニル]モルフォリン (327 mg) を純結晶として得た。

MS: 303 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.36 (3H, s), 3.2-3.4 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.6-3.9 (4H, m), 7.03 (1

H, s), 7.3–7.4 (1H, m), 7.5–7.7 (2H, m)

製造例 131

4-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-ニトロフェニル]モルフォリン (320 mg)、活性炭 (480 mg) とテトラヒドロフラン (4.8 ml) の混合物に、塩化第三鉄・6水和物 (32 mg) とヒドラジン・1水和物 (0.48 ml) を加えた。その混合物を 80°C で 1 時間加熱した。冷却後、反応混合物を留去した。得られた残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、水 (40 ml) で 2 回と食塩水 (30 ml) で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液の溶液を留去し、3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-モルフォリニル)アニリン (277 mg) を結晶として得た。

MS: 273 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.31 (3H, s), 2.9–3.1 (4H, m), 3.48 (3H, s), 3.6–3.8 (4H, m), 5.03 (2H, br s), 6.0–6.2 (3H, m), 6.71 (1H, s)

製造例 132

3,5-ジアミノクロロベンゼン (3.0 g) のギ酸 (30 ml) 溶液を 12 時間還流した。冷却後、混合物を氷水中に注ぎ、10 分間攪拌した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、N-(3-クロロ-5-ホルミルアミノフェニル)ホルムアミド (3.64 g) を得た。

APCI-mass; m/z 199.07 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ ; 7.48 (2H, s), 7.73 (1H, s), 8.28 (2H, s), 10.41 (2H, s)

製造例 133

3, 5-ジニトロベンゾニトリル (2.75 g) のメタノール (15 ml) 中とテトラヒドロフラン (15 ml) の懸濁液を炭素 (50% wet) 上の 10%パラジウムで水素雰囲気下 6 時間水素添加した。触媒を濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し 0-1%メタノールの塩化メチレン中で溶出して、3-シアノー-5-ニトロアニリン (951 mg) を得た。

ESI-mass; m/z 162.3 ($M-H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 6.33 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.6-7.8 (2H, m)

製造例 134

製造例 132 と同様にして下記の化合物を得た。

N-ホルミル-3-シアノー-5-ニトロアニリン

APCI-mass; m/z 190.20 ($M-H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 8.32 (1H, s), 8.44 (2H, m), 8.76 (1H, s), 10.94 (1H, s)

製造例 135

N-ホルミル-3-シアノー-5-ニトロアニリン (994 mg) と炭酸カリウム (862 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中懸濁液に、2-ブロモ-3-ブタノン (864 mg) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ留去した。残渣に酢酸アンモニウム (4.01 g) を加え、酢酸 (1 ml) のキシレン (20 ml) 中を 30 分間還流した。混合物に酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、混合物を 10 分間還流した。水層を分離し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 25 g を用いたカラムクロマト

グラフィーで精製し、2%メタノール/塩化メチレンで溶出して、4, 5-ジメチル-1-(3-シアノ-5-ニトロフェニル)イミダゾール(0.81g)を得た。

APCI-mass; m/z 243.13 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.16 (3H, s), 7.87 (1H, s), 8.50 (1H, t, $J=1.7$ Hz), 8.55 (1H, m), 8.81 (1H, t, $J=1.7$ Hz)

製造例 136

N-(3-クロロ-5-ホルミルアミノフェニル)ホルムアミド(1g)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)中懸濁液に60%水素化ナトリウムの鉱油分散中(201mg)を加え、混合物を30分間攪拌した。混合物に2-ブロモ-3-ブタノン(760mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)中を加え、混合物を2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を留去し、N-[3-クロロ-5-[ホルミル-(1-メチル-2-オキソプロピル)アミノ]フェニル]ホルムアミド(560mg)を得た。

APCI-mass; m/z 268.73 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 1.32 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 2.14 (3H, s), 4.66 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 7.1-7.3 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.3-8.5 (2H, m), 10.51 (1H, s)

製造例 137

N-[3-クロロ-5-[ホルミル-(1-メチル-2-オキソプロピル)アミノ]フェニル]ホルムアミド(443mg)と酢酸アンモニウム(1.27g)と酢酸(0.5ml)のキシレン(10ml)中懸濁液を130°C

で30分間攪拌した。混合物に酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を加え、混合物を10分間攪拌した。水層を抽出し水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。残渣を6N塩酸(1ml)とメタノール(1ml)に溶解させ溶液を1時間攪拌した。混合液に1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)と酢酸エチル(20ml)を加えた。抽出した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで粉碎し、濾取し乾燥させ、4,5-ジメチル-1-(3-クロロ-5-アミノフェニル)イミダゾール(287mg)を得た。

APCI-mass; m/z 222.33, 224.37 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.44 (1H, t, J=1.9 Hz), 6.52 (1H, t, J=1.9 Hz), 6.64 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.58 (1H, s)

製造例138

4,5-ジメチル-1-(3-シアノ-5-ニトロフェニル)イミダゾール(125mg)、塩化鉄(III)(8mg)、炭(120mg)のテトラヒドロフラン(1ml)の懸濁液に、水和ヒドラジン(0.15ml)を加え、混合物を80℃で1時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を酢酸エチルで希釈した。溶液を1N水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去し、4,5-ジメチル-1-(3-シアノ-5-アミノフェニル)イミダゾール(106mg)を得た。

APCI-mass; m/z 213.20 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.07 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.94 (2H, s), 6.79 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.9-7.2 (2H, m), 7.62 (1H, s)

製造例 139

3, 5-ジニトロアニゾール (5.0 g) のメタノール (25 ml) 中とテトラヒドロフラン (25 ml) の懸濁液を炭素 (50% w/w) 上の 10% パラジウムで水素雰囲気下 7 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を濃縮した。残渣にギ酸 (50 ml) を加え混合物を 1 時間還流した。冷却後、混合物を水に注入した。沈殿物を濾取し、乾燥した。沈殿物をシリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、30-50% 酢酸エチルのヘキサン中で溶出し、N-ホルミル-3-メトキシ-5-ニトロアニリン (1.73 g) を得た。

APCI-mass; m/z 195.07 ($M-H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 3.89 (3H, s), 7.4-7.6 (2H, m), 8.14 (1H, t, $J=1.9$ Hz), 8.37 (1H, s), 10.63 (1H, s)

製造例 140

製造例 135 と同様にして下記の化合物を得た。

4, 5-ジメチル-1-(3-メトキシ-5-ニトロフェニル) イミダゾール

APCI-mass; m/z 248.20 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.12 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.50 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 7.7-7.9 (2H, m)

製造例 141

4, 5-ジメチル-1-(3-メトキシ-5-ニトロフェニル) イミダゾール (500 mg) のメタノール (10 ml) 中懸濁液を炭素 (50% w/w)

t, 100 mg)上の10%パラジウムで水素雰囲気下3時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を濃縮して、4, 5-ジメチル-1-(3-メトキシ-5-アミノフェニル)イミダゾールを得た。

APCI-mass; m/z 218.33 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.69 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.04 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.09 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.18 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.52 (1H, s)

製造例 142

4-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール (3.2 g) のアセトニトリル (2 ml) 中懸濁液にN-クロロスクシンイミド (2.73 g) を加え、混合物を70℃で6時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ溶媒を留去した。残渣をシリカゲル50 gを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、30%酢酸エチルのn-ヘキサン中で溶出して、5-クロロ-4-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール (642 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 238.27 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.18 (3H, s), 7.8-8.1 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.3-8.5 (2H, m)

製造例 143

製造例 138と同様にして下記の化合物を得た。

3-(5-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)アニリン

APCI-mass; m/z 208.20, 210.13 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.13 (3H, s), 5.47 (2

H, s), 6.5–6.7 (3H, m), 7.15 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.80 (1H, s)

製造例 144

2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン (967 mg) と 2-ピリジルメタンアミン (1.7 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ 1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、3-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン (985 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 245 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ ; 2.25 (3H, s), 4.79 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.71 (1H, td, $J=7.7$ Hz, 1.8 Hz), 8.01 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 8.08 (1H, t, $J=2.6$ Hz), 8.49–8.53 (1H, m), 8.77 (1H, d, $J=2.6$ Hz)

製造例 145

3-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン (970 mg) のメタノール (15 ml) とテトラヒドロフラン (15 ml) 中懸濁液を炭素上のパラジウム (10% w/w, 50% wet, 450 mg) で水素雰囲気下 5 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、3-メチル-N²-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン (851 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 215 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ ; 2.07 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.53 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.75 (1

H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 6.73 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 7.16–7.28 (3H, m), 7.66 (1H, td, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1.8 Hz), 8.47 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$)

製造例 146

2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン (226 mg) と 2-ピリジルメタンアミン (0.2 ml) のテトラヒドロフラン (2.0 ml) 中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ 1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥して 5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン (277 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 299 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 4.86 (2H, s), 7.24 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 7.75 (1H, td, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1.8 Hz), 8.46 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.51 (1H, dd, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1.6 Hz), 9.08 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$)

製造例 147

5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン (265 mg) のメタノール (3.0 ml) とテトラヒドロフラン (3.0 ml) 中懸濁液を炭素 (10% w/w, 50% wet, 82 mg) 上のパラジウムで水素雰囲気下 3 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、 N^2 -(2-ピリジルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-2,5-ピリジジアミン (240 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 269 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 4.59 (2H, d, $J =$

5.4 Hz), 4.74 (2H, s), 6.27 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.70 (2H, td, $J=7.6$ Hz, 1.7 Hz), 8.49 (1H, d, $J=4.6$ Hz)

製造例 148

2-クロロ-5-ニトロピリジン (650 mg)、N-メチル (2-ピリジル) メタンアミン (600 mg) とトリエチルアミン (0.7 ml) のテトラヒドロフラン (6 ml) 中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ 1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥して N-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン (563 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 245 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 3.27 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=7.5$ Hz, 4.9 Hz), 7.76 (1H, td, $J=7.7$ Hz, 1.8 Hz), 8.23 (1H, dd, $J=9.5$ Hz, 2.8 Hz), 8.51 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 8.95 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

製造例 149

N-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン (200 mg) のメタノール (3.0 ml) とテトラヒドロフラン (3.0 ml) 中懸濁液を炭素 (10% w/w, 50% wet, 93 mg) 上のパラジウムで水素雰囲気下 3 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N²-メチル-N²-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジリアミン (174 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 215 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 2.97 (3H, s), 4.41 (2H, br), 4.70 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J=5.8$ Hz, 2.8 Hz), 7.07 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=6.4$ Hz, 4.9 Hz), 7.55 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.67 (1H, td, $J=7.7$ Hz, 1.8 Hz), 8.48 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

製造例 150

N-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジニアミン (194 mg) と N-クロロスクシンイミド (135 mg) のアセトニトリル (2.5 ml) 中混合物を窒素雰囲気下で 60°C、4 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml)、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、3-クロロ-N-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジニアミン (216 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 279 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 3.32 (3H, s), 5.03 (2H, s), 7.26-7.35 (2H, m), 7.77 (1H, td, $J=7.7$ Hz, 1.8 Hz), 8.40 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.51 (1H, dt, $J=3.8$ Hz, 0.8 Hz), 8.91 (1H, d, $J=2.4$ Hz)

製造例 151

3-クロロ-N-メチル-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジニアミン (200 mg) と活性炭 (330 mg) のテトラヒドロフ

ラン (4.0 ml) 中懸濁液に、塩化第三鉄六水和物 (20 mg) とヒドランジーン一水和物 (0.4 ml) を加え、2時間還流した。冷却後、反応生成物を減圧下で留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、3-クロロ-N²-メチル-N²-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン (185 mg) を得た。

APCI-mass ; m/z 249 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ ; 2.66 (3H, s), 4.29 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.74 (1H, td, J=7.7 Hz, 1.8 Hz), 8.45-8.48 (1H, m)

製造例 152

2-クロロ-5-ニトロピリジン (665 mg)、(4-メチル-2-ピリジル)メタンアミン (1.0 g) とトリエチルアミン (0.53 ml) のテトラヒドロフラン (8 ml) 中混合物を18時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 g、1-4%メタノール/塩化メチレン溶出) により精製し、N-[(4-メチル-2-ピリジル)メチル]-5-ニトロピリジンアミン (300 mg) を得た。

APCI-mass ; m/z 245 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ ; 2.29 (3H, s), 4.80 (2H, d, J=5.3 Hz), 6.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.16 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J=9.4 Hz, 2.8 Hz), 8.38 (1H, d, J=

5.0 Hz), 8.63 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

製造例 153

N-[(4-メチル-2-ピリジル)メチル]-5-ニトロ-2-ピリジンアミン (150 mg) のメタノール (2.0 ml) とテトラヒドロフラン (2.0 ml) 中懸濁液を炭素 (10% w/w, 50% wet, 56 mg) 上のパラジウムで水素雰囲気下 6 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N²-[(4-メチル-2-ピリジル)メチル]-2, 5-ピリジルジアミン (133 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 215 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ ; 2.25 (3H, s), 4.29 (2H, br), 4.38 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 6.17 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 6.36 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.6 Hz), 7.04 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=5.0$ Hz)

製造例 154

2-クロロ-5-ニトロピリジン (1.35 g)、(3-メチル-2-ピリジル)メタンアミン (4.2 g) とトリエチルアミン (4.7 ml) のテトラヒドロフラン (20 ml) 中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、ジイソプロピルエーテルとメタノールで粉碎し、乾燥し、N-[(3-メチル-2-ピリジル)メチル]-5-ニトロ-2-ピリジンアミン (776 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 245 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ ; 2.34 (3H, s), 4.71 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, 4.8 Hz), 7.61 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, 0.8 Hz), 8.13 (1H, dd, $J=9.3$ Hz, 2.7 Hz), 8.37 (1H, dd, $J=4.8$ Hz, 1.1 Hz), 8.48 (1H, br), 8.92 (1H, d, $J=2.7$ Hz)

製造例 155

N-[(3-メチル-2-ピリジル)メチル]-5-ニトロ-2-ピリジンアミン (200 mg) のメタノール (3.0 ml) とテトラヒドロフラン (3.0 ml) 中懸濁液を炭素 (10% w/w, 50% wet, 90 mg) 上のパラジウムで水素雰囲気下 3 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N²-[(3-メチル-2-ピリジル)メチル]-2, 5-ピリジルジアミン (147 mg) を得た。

APCI-mass ; m/z 215 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ ; 2.31 (3H, s), 4.31 (2H, br), 4.40 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 5.98 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 6.49 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.8 Hz), 7.20 (1H, dd, $J=7.5$ Hz, 4.8 Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=4.8$ Hz)

製造例 156

2-クロロ-5-ニトロピリジン (1.0 g)、[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メタンアミン・塩酸塩 (1.86 g) とトリエチルアミン (1.7 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 中混

合物を18時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、1時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、N-[[3-クロロ-(5-トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-5-ニトロ-2-ピリジンアミン(1.12g)を得た。

APCI-mass; m/z 333 (M+1)

NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ ; 4.94 (2H, d, J=5.6Hz), 6.79 (2H, d, J=9.0Hz), 8.16 (1H, dd, J=9.3Hz, 2.8Hz), 8.49 (1H, s), 8.66 (1H, br), 8.87 (1H, d, J=2.8Hz), 8.89 (1H, s)

製造例157

N-[[3-クロロ-(5-トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-5-ニトロ-2-ピリジンアミン(300mg)のメタノール(3.0ml)とテトラヒドロフラン(3.0ml)中懸濁液を炭素(10%w/w, 50%wet, 85mg)上のパラジウムで水素雰囲気下6時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N²-[[3-クロロ-(5-トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2,5-ピリジジアミン(315mg)を得た。

APCI-mass; m/z 303 (M+1)

NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ ; 4.72 (2H, s), 6.55 (2H, br), 6.70 (1H, d, J=8.9Hz), 7.03-7.15 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=8.3Hz), 8.88 (1H, s)

製造例158

2-クロロ-5-ニトロピリジン(1.0g)と3-ピリジルメタンアミン(1.28ml)のテトラヒドロフラン(10ml)中混合物を18時間

攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、1時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、5-ニトロ-N-(3-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン(1.08 g)を得た。

APCI-mass; m/z 231 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 4.65 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J=7.7$ Hz, 4.8 Hz), 7.73 (1H, dd, $J=1.8$ Hz, 7.8 Hz), 8.15 (1H, dd, $J=9.3$ Hz, 2.8 Hz), 8.47 (1H, dd, $J=4.8$ Hz, 1.5 Hz), 8.57 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.62 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 8.92 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

製造例 159

5-ニトロ-N-(3-ピリジルメチル)-2-ピリジンアミン(400 mg)のメタノール(5.0 ml)とテトラヒドロフラン(5.0 ml)中懸濁液を炭素(10% w/w, 50% wet, 160 mg)上のパラジウムで水素雰囲気下6時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去して、N²-(3-ピリジルメチル)-2, 5-ピリジルジアミン(330 mg)を得た。

APCI-mass; m/z 201 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 4.31 (2H, br), 4.36 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 6.21 (1H, t, $J=6.2$ Hz), 6.34 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.8 Hz), 7.29 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 4.8 Hz), 7.43 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.40 (1H, dd, $J=4.8$ Hz, 1.5 Hz), 8.52 (1H, d, $J=1.9$ Hz)

製造例 160

2-クロロ-5-ニトロピリジン (1.0 g) と 2-(2-ピリジル) エチルアミン (1.66 ml) のテトラヒドロフラン (6.5 ml) 中混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、5-ニトロ-N-[2-(2-ピリジル) エチル]-2-ピリジンアミン (1.5 g) を得た。

APCI-mass; m/z 245 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ ; 3.02 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.78 (2H, br), 6.55 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J=7.6 Hz, 4.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.71 (1H, td, J=7.7 Hz, 1.8 Hz), 8.09 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.21 (1H, br), 8.51 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.92 (1H, d, J=2.7 Hz)

製造例 161

5-ニトロ-N-[2-(2-ピリジル) エチル]-2-ピリジンアミン (200 mg) のメタノール (3.0 ml) とテトラヒドロフラン (3.0 ml) 中懸濁液を炭素 (10% w/w, 50% wet, 80 mg) 上のパラジウムで水素雰囲気下 3 時間水素添加した。触媒を濾過し、濾液を減圧下で留去して、N²-[2-(2-ピリジル) エチル]-2, 5-ピリジルジアミン (184 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 215 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ ; 2.93 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.47 (2H, td, J=7.4 Hz, 5.9 Hz), 4.27 (2H, s), 5.60 (1H, t, J=5.9 Hz), 6.29 (1

H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=8.6\text{ Hz}$, 2.8 Hz), 7.20 (1H, dd, $J=7.5\text{ Hz}$, 4.9 Hz), 7.25 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.68 (1H, td, $J=7.6\text{ Hz}$, 1.9 Hz), 8.48 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$)

製造例 162

5-クロロ-1,3-ベンゼンジアミン (1.43 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0°C 窒素雰囲気下で *n*-ブチルリチウム (5.8 ml) をヘキサン滴下に加えた。沈殿が生じた。30分攪拌し、3-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール (0.77 g) を一度に加えた。0°C で1時間放置後、冷水槽を取り除き、室温で透明黒色溶液に溶解するまで1時間攪拌した。水 (10 ml) を滴下し、酢酸エチル (100 ml)、水 (100 ml) を加え、分離した。1N塩酸 (2 ml) を加えた水 (50 ml) で3回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を留去した。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) により精製し、次いで塩化メチレンで再結晶し、N-1-(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-5-クロロ-1,3-ベンゼンジアミン (0.63 g) を緑色結晶として得た。

mp 192–194°C

MS: 260 ($M+1$)

NMR (DMSO, δ): 5.49 (2H, s), 6.23 (1H, dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 1.8 Hz), 6.92 (2H, s), 7.32–7.41 (1H, m), 7.58–7.70 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 9.42 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{0.05} : C ; 59.92, H ; 3.91, N ; 16.12
実測値 : C ; 60.15, H ; 4.02, N ; 15.76

製造例 163

製造例 13 と同様にして下記の化合物を得た。

メチル 4- (4-アセチル-1-ピペラジニル) ベンゼンカルブイミドチオ
アート・ヨウ化水素酸塩

MS : 278 (フリー体 + 1)

NMR (DMSO, δ) : 2.05 (3H, s), 2.77 (3H, s),
3.4-3.7 (8H, m), 7.08 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.
84 (2H, d, J=9.1 Hz)

製造例 164

7-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸
(157 mg) の塩化メチレン (3 ml) 中懸濁液に塩化オキサリル (0.
16 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (一滴) を加え、混合物を室温
で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

3-アミノピリジン (66 mg) の塩化メチレン (3 ml) とピリジン (0.
17 ml) 中懸濁液に、上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン (3 ml)
溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレ
ンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで
乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノール-イソプロピルエー
テルで再結晶し、濾取し、7-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オ
キセピン 4-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド (168 mg) を得た。

APCI-mass ; m/z 301 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 2.98 (2H, t, J=4.3 Hz),
4.27 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=

8.7 Hz), 7.2–7.5 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.11 (1H, dq, $J=8.3$ Hz, 1.5 Hz), 8.29 (1H, dd, $J=4.7$ Hz, 1.4 Hz), 8.85 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 10.16 (1H, s)

製造例 165

8-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸 (103 mg) の塩化メチレン (1 ml) 中懸濁液に塩化オキサリル (0.1 ml) とN,N-ジメチルホルムアミド (一滴) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

3-アミノピリジン (49 mg) の塩化メチレン (2 ml) とピリジン (0.17 ml) 中懸濁液に、上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン (2 ml) 中溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールとイソプロピルエーテルで粉砕して、8-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド (103 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 297 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 2.94 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.26 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 6.55 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J=2.3$ Hz, 8.6 Hz), 7.26 (1H, s), 7.3–7.5 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.85 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 10.06 (1H, s)

製造例 166

8-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン

酸 (103 mg) の塩化メチレン (1 ml) 中懸濁液に塩化オキサリル (0.1 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (一滴) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

3-アミノピリジン (49 mg) の塩化メチレン (2 ml) とピリジン (0.17 ml) 中懸濁液に、上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン (2 ml) 中溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールとイソプロピルエーテルで粉砕して、8-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド (62 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 297 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.93 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.77 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=4.6 Hz), 6.55 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.69 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.68 (2H, d, J=6.1 Hz), 8.43 (2H, d, J=6.1 Hz), 10.21 (1H, s)

製造例 167

製造例 16 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-プロペンアミド

MS: 312 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 5.43 (2H, s), 6.28 (1H, dd, J=1.9 Hz, 1.9 Hz), 6.77 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.82 (1H, dd, J=1.9 Hz, 1.9 Hz), 7.02 (1H, dd, J=1.9 Hz, 1.9 Hz), 7.18-7.25 (2H, m),

7.44–7.50 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.91–7.97 (1H, m), 9.81 (1H, s), 11.64 (1H, s)

製造例 168

5-ブロモニコチン酸 (1.01 g) とトリエチルアミン (0.73 ml) の第三級-ブタノール (15 ml) 中懸濁液にジフェニルホスホリルアザイド (1.08 ml) を加えた。混合物を6時間還流し酢酸エチルで希釈した。溶液を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、2%メタノールの塩化メチレン中で溶出して、3-ブロモ-5-第三級-ブトキシカルボニルアミノピリジン (1.12 g) を得た。

ESI-mass; m/z 295 ($M+Na^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 1.53 (9H, s), 6.78 (1H, broad s), 8.34 (3H, s)

製造例 169

3-ブロモ-5-第三級-ブトキシカルボニルアミノピリジン (410 mg)、ジエチル (3-ピリジル) ボラン (287 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (87 mg)、テトラ- n -臭化アンモニウムブチル (48 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 中懸濁液に炭酸カリウム粉末 (297 mg) を加え、混合物を12時間還流した。冷却後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水、食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、5%メタノールの塩化メチレン中で溶出して、[3, 3']-ビピリジル5-イル-カルバミン酸第三

級-ブチルエステル (201 mg) を得た。

ESI-mass; m/z 294 ($M+Na^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 1.54 (9H, s), 6.83 (1H, broad s), 7.3-7.5 (1H, m), 7.91 (1H, dt, $J=8.0$ Hz, $J=2.0$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J=4.9$ Hz, $J=1.6$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=1.7$ Hz)

製造例 170

[3, 3'] ビピリジル5-イル-カルバミン酸第3級-ブチルエステル (100 mg) のメタノール (1 ml) 溶液に 12 N 塩酸 (0.5 ml) を加えた。混合液を 18 時間攪拌し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテルで粉砕し、濾過し、乾燥し、3-アミノ-5-(ピリジン-3-イル)ピリジン二塩酸塩 (84 mg) を得た。

ESI-mass; m/z 172 (M (フリー体) + H^+)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 7.9-8.1 (3H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.87 (1H, dd, $J=5.4$ Hz, $J=1.4$ Hz), 9.16 (1H, d, $J=1.8$ Hz)

製造例 171

9H-フルオレン-1-カルボン酸 (0.49 g) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に室温で塩化オキサリル (0.4 ml) と触媒量の N, N-ジメチルホルムアミド (二滴) を順次加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を真空で留去し、その残渣を塩化メチレン (5 ml) 中に加え、9H-フルオレン-1-カルボキシクロリドの溶液を得た。

5-アミノ-ニコチン酸メチル (0.53 g) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に 0°C でピリジン (1.0 ml) と酸クロリド溶液を加えた。0°C で 1 時間攪拌後、反応混合物を塩化メチレンで希釈し、炭酸カリウム (10%) と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。

溶媒を留去して残渣を得、ジイソプロピルエーテルで粉碎し、5-[(9H-フルオレン-1-カルボニル)-アミノ]-ニコチン酸メチルエステル (0.492 g) を得た。

APCI-mass; 345 (m/z , $[M+H]^+$)

NMR (DMSO- d_6 , d); 3.93 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.35-7.44 (2H, m), 7.55-7.66 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.80-8.89 (2H, m), 9.17 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.77 (1H, s)

製造例 172

5-[(9H-フルオレン-1-カルボニル)-アミノ]-ニコチン酸メチルエステル (0.105 g) のメタノール (3 ml) 溶液にヒドラジン-水和物 (0.56 ml) を加え、その混合物を還流下 6 時間加熱した。室温に冷却後、得られた沈殿物を濾取し、メタノールで洗浄し、9H-フルオレン-1-カルボン酸 (5-ヒドラジノカルボニル-ピリジン-3-イル)-アミド (85 mg) を得た。

APCI-mass; 345 (m/z , $[M+H]^+$)

NMR (DMSO- d_6 , d); 4.23 (2H, s), 4.61 (2H, brs), 7.35-7.50 (2H, m), 7.55-7.67 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.63-8.66 (1H, m), 8.72 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.06 (1H,

d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 10.00 (1H, s), 10.68 (1H, s)

実施例 1

S-メチル ベンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩とN-(3-アミノフェニル)フェニルアセトアミドのメタノール中混合液を還流下で加熱した。4時間後ほとんどのアミンを消費した。冷却し、水で希釈し、1N水酸化ナトリウムを加え、10:1塩化メチレン/メタノールで抽出した(2回)。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール→塩化メチレン/メタノール/アンモニア)で精製し、次いでメタノールで再結晶し、N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]フェニルアセトアミドを得た。

mp: 213–214°C

IR (KBr): 3483, 3328, 1683, 1635 cm^{-1}

MS: 330 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.62 (2H, s), 6.24 (2H, br s), 6.52 (1H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 7.09–7.55 (11H, m), 7.88–8.01 (2H, m), 10.07 (1H, s)

実施例 2

実施例 1 と同様にしてN-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]シンナムアミドを得た。

mp: 115–117°C

IR (KBr): 1672, 1630 cm^{-1}

MS: 342 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.45 (2H, br s), 6.60 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 15.7 \text{ Hz}$), 7.21–7.71 (12H, m), 7.93–8.00 (2H, m), 10.1

4 (1 H, br s)

元素分析:

計算値 + $(\text{H}_2\text{O})_{1/3} (\text{EtOAc})_{1/3}$: C; 74.38, H; 5.97, N; 11.15

実測値: C; 74.44, H; 6.00, N; 10.92

実施例 3

3-(1,2-ジメチルイミダゾール-5-イル)アニリン(94 mg)、2-クロロケイ皮酸(91 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(24 mg)、およびジクロロメタン(2.5 ml)の溶液に、室温で1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(153 mg)を加え、2日間、攪拌した。酢酸エチル(50 ml)で希釈し、水(3回、各25 ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3回、各25 ml)、食塩水(50 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、留去した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶化し、(2E)-N-3-(1,2-ジメチルイミダゾール-5-イル)フェニル-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド(151 mg)を得た。

mp: 105-109°C

MS: 352 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.36 (3H, s), 3.56 (3H, s), 6.86 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.34-7.70 (5H, m), 7.74-7.85 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 10.42 (1H, s)

実施例 4

実施例 3 と同様にして、3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) アニリンから、(2E)-N-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニル-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミドを得た。

mp : 201-202°C

MS : 325 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.91 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.42-7.84 (7H, m), 7.92 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.32 (1H, dd, $J=1.7$ Hz, 1.7 Hz), 9.28 (1H, s), 10.61 (1H, br s)

実施例 5

実施例 3 と同様にして、3-(5-ピリミジニル) アニリンから、(2E)-N-3-(5-ピリミジニル) フェニル-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミドを得た。

mp : 193-194°C

MS : 336 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.93 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.41-7.62 (4H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 8.10 (1H, s), 9.10 (2H, s), 9.22 (1H, s), 10.52 (1H, s)

実施例 6

実施例 3 と同様にして、3-(1, 2-ジメチルイミダゾール-5-イル) アニリンから、(2E)-N-3-(1, 2-ジメチルイミダゾール-5-イル) フェニル-3-[2-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロペンアミド・塩酸塩を得た。

mp : 280-281°C

MS : 386 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.66 (3H, s), 3.69 (3H, s),
7.02 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.8$ Hz),
7.55 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.60–7.98 (7H, m),
8.08 (1H, br s), 10.88 (1H, s), 13.5 (1H, br s)

実施例 7

実施例 3 と同様にして、3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) アニリンから、(2E)-N-3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニル-3-[2-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロペンアミドを得た。

mp : 190–191°C

MS : 381 (M+Na)

NMR (DMSO, δ) : 6.92 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.48–7.75 (4H, m), 7.76–8.00 (4H, m), 8.26 (1H, s), 8.34 (1H, br s), 9.29 (1H, s), 10.66 (1H, s)

実施例 8

実施例 3 と同様にして、3-(5-ピリミジニル) アニリンから、(2E)-N-3-(5-ピリミジニル) フェニル-3-[2-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロペンアミドを得た。

mp : 181–182°C

MS : 392 (M+Na)

NMR (DMSO, δ) : 6.94 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 7.50–7.96 (8H, m), 8.12 (1H, s), 9.10 (2H, s),

9.22 (1H, s), 10.57 (1H, s)

実施例 9

実施例 3 と同様にして、3-アミノ-6-(2-メチル-3-ピリジルオキシ)ピリジンから、(2E)-N-[6-(2-メチル-3-ピリジルオキシ)ピリジン-3-イル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミドを得た。

mp: 214-216°C

MS: 400 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.31 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 4.7 Hz), 7.52 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 1.4 Hz), 7.64 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.74-7.94 (4H, m), 8.22 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.7 Hz), 8.33 (1H, dd, $J=4.7$ Hz, 1.4 Hz), 8.38 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.55 (1H, br s)

実施例 10

4-フェニル-3-E-ブテン酸のベンゼン溶液に塩化チオニルを室温で加え、還流下 1 時間加熱した。冷却し、留去した後、ジクロロメタン、3-(イミダゾール-1-イル)アニリンおよびトリエチルアミンを加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、留去した。イソプロピルエーテル/酢酸エチルから再結晶化し、(3E)-N-[3-(イミダゾール-1-イル)フェニル]-4-フェニル-3-ブテンアミドを得た。

mp: 130-133°C

IR (ヌジヨール): 1680 cm^{-1}

MS : 304 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.20–3.40 (2H, m), 6.35–6.55 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.20–7.60 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.88 (1H, br s), 8.15 (1H, s), 10.27 (1H, br s)

実施例 11

3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシアニリン (95 mg)、(2E)-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペン酸 (96 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (71 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (64 mg) と塩化メチレン (5 ml) の混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (101 mg) を室温で攪拌下に加え、攪拌を一晩中続けた。反応混合物の溶媒を留去し、残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メチルアルコールで溶出し、酢酸エチルで粉碎し、(2E)-3-(2-クロロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシフェニル]-2-プロペンアミド (114 mg) を無色結晶として得た。

MS : 382 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.36 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.71 (1H, br s), 6.88 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 6.89 (1H, s), 7.31 (1H, br s), 7.39 (1H, br s), 7.4–7.5 (2H, m), 7.5–7.6 (1H, m), 7.7–7.8 (1H, m), 7.89 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 10.40 (1H, br s)

実施例 12

実施例 11 と同様にして下記化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

MS: 387 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.36 (3H, s), 3.57 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.22 (1H, br s), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.7 (1H, m), 7.63 (1H, br s), 7.7-7.9 (1H, br s), 7.88 (1H, br s), 7.91 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 10.60 (1H, br s)

実施例 13

実施例 11 と同様にして下記化合物を得た。

(2E)-N-[3-[[(2-クロロ-4-ピリジル) アミノ] メチル]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド

MS: 432 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 4.35 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 6.52 (1H, br s), 6.5-6.6 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.2-7.4 (1H, m), 7.5-7.7 (4H, m), 7.7-8.0 (5H, m), 10.37 (1H, br s)

実施例 14

S-メチルベンゾチオイミデート・ヨウ化水素酸塩 (279 mg)、(2E)-N-(3-アミノフェニル)-3-(2-メトキシフェニル)-2-

プロペンアミド (134 mg)、及びメタノール (2 ml) の溶液を 2 時間還流した。室温で冷却後、塩化メチレン (50 ml)、水 (50 ml)、1 N 水酸化ナトリウム (2 ml) を加え、沈殿物を濾去した。水層を塩化メチレン (20 ml) で抽出 (2 回) した。抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、ろ液の溶媒を留去した。

シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン-メタノール-アンモニア水で溶出し、酢酸エチルから再結晶し、(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペンアミド (150 mg) を白色結晶として得た。

mp 219-221°C

MS: 372 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.89 (3H, s), 6.43 (2H, br s), 6.59 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.88 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.02 (1H, dd, J=7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 7.35-7.54 (5H, m), 7.57 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.79 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.92-8.04 (2H, m), 10.10 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{0.4}: C; 72.96, H; 5.80, N; 11.10

実測値: C; 72.81, H; 5.93, N; 10.98

実施例 15

実施例 11 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(1-イソキノリルアミノ)メチル]フェニル]シンナムアミド

mp 216–218°C

IR (ヌジヨール) : 3360, 1660 cm⁻¹

MS : 380 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.76 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.80 (1H, d, J=15.7 Hz), 6.90 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J=7.7 Hz, 7.7 Hz), 7.40–7.74 (12H, m), 7.82 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.04 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.1 Hz), 10.14 (1H, s)

実施例 16

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[2–フルオロ–5–[[イミノ(2–チエニル)メチル]アミノ]フェニル]–3–(2–クロロフェニル)–2–プロペンアミド
mp 215–216°C

MS : 400 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.49 (2H, s), 6.54–6.65 (1H, s), 7.08–7.25 (3H, m), 7.38–7.79 (7H, m), 7.87 (1H, d, J=15.7 Hz), 9.98 (1H, s)

元素分析 :

計算値 : C ; 60.07, H ; 3.78, N ; 10.51

実測値 : C ; 59.98, H ; 3.57, N ; 10.42

実施例 17

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[2–フルオロ–5–(イミノベンジルアミノ)フェニル]–3–(2–クロロフェニル)–2–プロペンアミド

mp 189–191°C

MS : 394 (M+1)

NMR (CDCl₃, δ) : 6.4–6.7 (3H, m), 7.14–7.29 (2H, m), 7.40–7.61 (6H, m), 7.69–8.00 (5H, m), 9.99 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.3} : C ; 66.18, H ; 4.44, N ; 10.52

実測値 : C ; 66.21, H ; 4.16, N ; 10.39

実施例 18

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[5–[[(5–クロロ–2–メトキシフェニル) (イミノ)メチル] アミノ]–2–フルオロフェニル]–3–(2–クロロフェニル)–2–プロペンアミド

mp 229–230°C

MS : 458 (M+1)

NMR (CDCl₃, δ) : 3.93 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.59 (1H, d, J=15.5 Hz), 6.67–6.75 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J=10.7 Hz, 8.6 Hz), 7.26–7.47 (4H, m), 7.53 (1H, s), 7.61–7.69 (1H, m), 8.05–8.21 (3H, m)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.2} : C ; 60.28, H ; 3.96, N ; 9.17

実測値 : C ; 60.37, H ; 3.76, N ; 9.14

実施例 19

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-[N¹-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp: 140-142°C

MS: 433 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.48 (2H, br s), 6.91 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.41-8.03 (10H, m), 8.30 (1H, s), 9.18 (1H, s), 10.48 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)₁ / 3 (CH₃OH)₁: C; 61.20, H; 4.64, N; 11.90

実測値: C; 61.11, H; 4.47, N; 11.91

実施例 20

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-[N¹-[4-(1,3-チアゾール-4-イル)フェニル]アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp: 179-180°C

MS: 459 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.40 (2H, br s), 6.85-6.99 (3H, m), 7.38-7.70 (5H, m), 7.74-8.06 (6H, m), 8.29 (1H, s), 9.18 (1H, d, J=1.9 Hz), 10.47 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)₁ . 25: C; 62.36, H; 4.50, N; 11.

64

実測値：C；62.36，H；4.52，N；11.36

実施例 21

実施例 14と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-[N¹-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp：117-119℃

MS：442 (M+1)

NMR (DMSO, δ)：6.41 (2H, br s), 6.51 (1H, s), 6.85-7.00 (3H, s), 7.35-7.95 (11H, m), 8.29 (1H, s), 8.41 (1H, s), 10.47 (1H, s)

元素分析：

計算値 + (H₂O)_{1.1}：C；65.03，H；4.85，N；15.17

実測値：C；64.82，H；4.81，N；15.10

実施例 22

実施例 14と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-[N¹-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド mp：115-117℃

MS：443 (M+1)

NMR (DMSO, δ)：6.46 (2H, br s), 6.90 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.94 (2H, m), 7.41-7.95 (11H, m), 8.28 (1H, s), 8.38 (1H, s), 10.46 (1

H, s)

元素分析：

計算値 + (H₂O)_{0.8} (CH₃OH)₁ : C ; 63.81, H ; 5.07, N ; 11.45

実測値 : C ; 63.81, H ; 4.83, N ; 11.51

実施例 23

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-[[(5-フルオロ-2-メトキシフェニル) (イミノ) メチル] アミノ] フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp : 238-239°C

MS : 458, 460 (M+1, C1 同位体)

NMR (CDCl₃, δ) : 3.92 (3H, s), 5.78 (2H, br s), 6.53 (1H, d, J=15.5 Hz), 6.78 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J=9.0 Hz, 4.2 Hz), 7.02-7.19 (2H, m), 7.24-7.55 (5H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.92 (1H, dd, J=7.7 Hz, 3.5 Hz), 8.13 (1H, d, J=15.5 Hz)

元素分析：

計算値 + (H₂O)_{0.4} : C ; 59.34, H ; 4.07, N ; 9.03

実測値 : C ; 59.32, H ; 4.12, N ; 8.75

実施例 24

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-[[(5-クロロ-2-メトキシフェニル) (イミノ) メチル] アミノ] フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

－2－プロペンアミド

mp : 226－228℃

MS : 474, 476 (M+1, C1 同位体)

NMR (CDCl₃, δ) : 3.93 (3H, s), 5.72 (2H, br s), 6.53 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.79 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.08 (1H, s), 7.22－7.46 (6H, m), 7.58－7.70 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.17 (1H, s)

元素分析:

計算値: C; 58.19, H; 3.82, N; 8.85

実測値: C; 58.20, H; 3.73, N; 8.78

実施例 25

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)－N－[3－[N¹－(4－メトキシフェニル)アミジノ]フェニル]－3－(2－クロロフェニル)－2－プロペンアミド

mp : 129－131℃

MS : 406 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.74 (3H, s), 6.19 (2H, s), 6.75－6.96 (5H, m), 7.35－7.50 (3H, m), 7.53－7.65 (2H, m), 7.74－7.80 (1H, m), 7.84－7.95 (2H, m), 8.26 (1H, s), 10.45 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{0.25}: C; 67.32, H; 5.03, N; 10.24

実測値: C; 67.00, H; 4.97, N; 10.24

実施例 26

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-[N¹-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp : 142-146°C

MS : 456 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.68 (3H, s), 6.30 (2H, br s), 6.80-7.01 (3H, m), 7.35-7.81 (10H, m), 7.83-7.99 (2H, m), 8.26 (1H, s), 10.47 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{1.75} : C ; 64.06, H ; 5.27, N ; 14.37

実測値 : C ; 63.99, H ; 5.28, N ; 14.16

実施例 27

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[イミノ(4-イソプロピルアニリノ)メチル]フェニル]-2-クロロシンナムアミド

mp : 112-118°C

MS : 418 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 1.21 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.87 (1H, septet, J=6.9 Hz), 6.40 (2H, br s), 6.81-6.98 (3H, m), 7.20 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.38-7.49 (3H, m), 7.52-7.66 (2H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 7.82-7.99 (2H, m), 8.25

(1 H, s), 10.47 (1 H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{0.7}: C; 69.74, H; 5.95, N; 9.76

実測値: C; 69.76, H; 6.01, N; 9.66

実施例 28

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-[N¹-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド
mp: 151-156°C

MS: 444 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.31 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.60 (2H, br s), 6.81-6.99 (2H, m), 7.20-8.00 (10H, m), 8.20-8.39 (2H, m), 10.48 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{1.3} (Et₂O)_{0.1}: C; 64.26, H; 4.58, N; 8.85

実測値: C; 64.25, H; 4.47, N; 8.58

実施例 29

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-[[(5-クロロ-2-メトキシフェニル) (イミノ) メチル] アミノ] フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロペンアミド

mp: 227-229°C

MS: 508, 510 (M+1, Cl 同位体)

NMR (CDCl₃, δ) : 3.93 (3H, s), 5.69 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=14.8 Hz), 6.79 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, s), 7.26-7.78 (7H, m), 8.07-8.18 (2H, m)

元素分析:

計算値: C; 56.71, H; 3.57, N; 8.27

実測値: C; 56.36, H; 3.58, N; 8.18

実施例 30

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-[[(5-フルオロ-2-メトキシフェニル) (イミノ) メチル] アミノ] フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-プロペンアミド

mp: 213-214°C

MS: 492, 494 (M+1, Cl 同位体)

NMR (CDCl₃, δ) : 3.92 (3H, s), 5.79 (2H, br s), 6.48 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.78 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J=9.1 Hz, 4.3 Hz), 7.02-7.19 (2H, m), 7.39-7.63 (4H, m), 7.69-7.77 (2H, m), 7.89-7.99 (1H, m), 8.05-8.19 (1H, m)

元素分析:

計算値 + (H₂O)₁ / 2 (CH₃OH)₁: C; 56.34, H; 4.35, N; 7.88

実測値: C; 56.26, H; 4.28, N; 7.85

実施例 31

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-
3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp : 105 - 115 °C

MS : 410 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.58 (3H, br s), 6.86 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.37-7.64 (7H, m), 7.71-8.05 (4H, m), 10.38 (1H, br s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.2} : C ; 63.84, H ; 4.24, N ; 10.15

実測値 : C ; 63.84, H ; 4.06, N ; 10.08

実施例 32

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-トリフルオロメチル-5-[[イミノ(2-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp 206 - 208 °C

MS : 450 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.74 (2H, br s), 6.83-6.92 (2H, m), 7.12 (1H, dd, $J=3.7$ Hz, 3.7 Hz), 7.34 (1H, s), 7.41-7.51 (2H, m), 7.52-7.63 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 7.75-7.99 (4H, m), 10.54 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (CH₃OH)_{0.5} (H₂O)_{0.5} : C ; 54.37, H ; 3.

82, N; 8.85

実測値: C; 54.08, H; 3.71, N; 8.56

実施例 33

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-[[イミノ(2-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp 123-124°C

MS: 416 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.59 (1H, dd, J=1.8 Hz, 1.8 Hz), 6.67 (2H, br s), 6.86 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.03 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=5.0 Hz, 3.7 Hz), 7.41-7.49 (2H, m), 7.52-7.67 (3H, m), 7.72-7.81 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=15.7 Hz), 10.38 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{0.9}: C; 55.54, H; 3.91, N; 9.71

実測値: C; 55.54, H; 4.02, N; 9.50

実施例 34

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-[[イミノ(2-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド

mp: 178-179°C

MS: 450 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.60 (1H, dd, J=1.7 Hz, 1.7

H z), 6.68 (2H, br s), 6.87 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.11 (1H, dd, $J=4.9$ Hz, $J=3.8$ Hz), 7.75–7.70 (3H, m), 7.71–7.95 (5H, m), 10.44 (1H, s)

元素分析:

計算値: C; 56.07, H; 3.36, N; 9.34

実測値: C; 55.76, H; 3.52, N; 9.20

実施例 35

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[3–クロロ–5–(イミノベンジルアミノ)フェニル]–3–[2–(トリフルオロメチル)フェニル]–2–プロペンアミド

mp: 137–139°C

MS: 444 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.76 (3H, br s), 6.87 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.41–7.69 (5H, m), 7.72–7.95 (6H, m), 10.42 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)₁: C 59.81, H; 4.15, N; 9.10

実測値: C 59.92, H; 3.99, N; 8.89

実施例 36

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[3–シアノ–5–(イミノベンジルアミノ)フェニル]–3–[2–(トリフルオロメチル)フェニル]–2–プロペンアミド

mp: 181–182°C

MS: 435 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.69 (2H, br s), 6.88 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.34–7.58 (4H, m), 7.64 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.76–8.03 (7H, m), 10.59 (1H, s).

実施例 37

実施例 14と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(フェニル)-2-プロペンアミド

mp : 156–158°C

MS : 356 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.11 (3H, s), 6.27 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.21–7.58 (12H, m), 7.91–8.03 (2H, m), 9.84 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{1/4} : C ; 76. , H ; 6.02, N ; 11.67

実測値 : C ; 76.75, H ; 5.88, N ; 11.52

実施例 38

実施例 14と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペンアミド

mp : 147–149°C

MS : 356 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.34 (3H, s), 6.36 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.20–7.60 (11H, m), 7.89–8.02 (2H,

m), 10.08 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{1/4}: C; 76.75, H; 6.02, N; 11.67

実測値: C; 76.79, H; 5.80, N; 11.71

実施例 39

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(3-メチルフェニル)-2-プロペンアミド

mp: 179-180°C

MS: 356 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.35 (3H, s), 6.29 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.83 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.21-7.59 (11H, m), 7.93-8.01 (2H, m), 10.09 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{4/5}: C; 67.52, H; 5.38, N; 9.92

実測値: C; 67.61, H; 5.27, N; 10.08

実施例 40

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-メチルフェニル)-2-プロペンアミド

mp: 109-114°C

MS: 356 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.41 (3H, s), 6.29 (2H, s),

6.57 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.75 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.19-7.50 (9H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.93-8.01 (2H, m), 10.13 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{5/4}: C; 73.09, H; 6.27, N; 11.12

実測値: C; 73.17, H; 6.30, N; 10.80

実施例 4 1

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[5-[[(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(イミノ)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-トリフルオロメチル)-2-プロペンアミド

mp: 220-221°C

MS: 458 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.86 (3H, s), 6.26 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.79-7.42 (6H, m), 7.58-7.70 (2H, m), 7.76-7.98 (4H, m), 10.27 (1H, s)

元素分析:

計算値: C; 63.02, H; 4.19, N; 9.19

実測値: C; 62.80, H; 4.07, N; 9.09

実施例 4 2

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-[N¹-(フェニル)アミジノ]フェニル]-3-(2

ークロロフェニル) - 2 - プロペンアミド

mp : 82 - 84 °C

MS : 376 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.23 (2H, s), 6.83 - 7.03 (4H, m), 7.27 - 7.49 (5H, m), 7.53 - 7.66 (2H, m), 7.74 - 7.95 (3H, m), 8.27 (1H, s), 10.46 (1H, s).

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{1.75} : C ; 64.86, H ; 5.32, N ; 10.31

実測値 : C ; 64.78, H ; 5.31, N ; 10.29

実施例 43

実施例 11 と同様にして下記の化合物を得た。

N - [3 - [[1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) アミノ]メチル] フェニル] - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - プロペンアミド

mp : 188 - 191 °C

MS : 417 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.56 (3H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.88 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.90 - 7.00 (2H, m), 7.08 - 7.21 (3H, m), 7.24 - 7.39 (2H, m), 7.40 - 7.48 (2H, m), 7.50 - 7.60 (1H, m), 7.62 - 7.79 (3H, m), 7.86 (1H, d, J = 15.7 Hz), 10.29 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.33} : C ; 68.18, H ; 5.34, N ; 12.55

実測値 : C ; 68.04, H ; 5.26, N ; 12.53

実施例 4 4

実施例 1 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [6- [(2-ピリジルメチル) アミノ] -3-ピリジル] -3-(2-クロロフェニル) -2-プロペンアミド

mp : 164-165°C

MS : 365 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.55 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.08 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 7.19-7.35 (2H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.51-7.59 (1H, m), 7.65-7.76 (3H, m), 7.82 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 10.06 (1H, s)

元素分析 :

計算値 : C ; 65.84, H ; 4.70, N ; 15.36

実測値 : C ; 65.92, H ; 4.68, N ; 15.27

実施例 4 5

実施例 1 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [6- [(2メチル-3-ピリジル) オキシ] -3-ピリジル] -3-(2-クロロフェニル) -2-プロペンアミド

mp : 187-189°C

MS : 366 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.31 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30 (1

H, dd, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 4.7 Hz), $7.41 - 7.60$ (4H, m), $7.74 - 7.81$ (1H, m), 7.89 (1H, d, $J = 15.7 \text{ Hz}$), 8.22 (1H, dd, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2.7 Hz), 8.33 (1H, dd, $J = 4.6 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 10.50 (1H, s)

元素分析:

計算値: C; 65.67, H; 4.41, N; 11.49

実測値: C; 65.43, H; 4.42, N; 11.37

実施例 46

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド

mp: $82 - 84^\circ\text{C}$

MS: 410 ($M+1$)

NMR (DMSO, δ): 6.30 (2H, br s), 6.59 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 15.3 \text{ Hz}$), $7.18 - 7.50$ (6H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 7.4 Hz), $7.71 - 8.03$ (6H, m), 10.26 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H_2O)_{0.7}: C; 65.46, H; 4.63, N; 9.96

実測値: C; 65.47, H; 4.60, N; 9.86

実施例 47

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(4-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp : 109 – 110 °C

MS : 376 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.29 (2H, br s), 6.56 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.19 – 7.57 (8H, m), 7.59 – 7.71 (3H, m), 7.90 – 8.03 (2H, m), 10.14 (1H, s)

元素分析 :

計算値 (CH₃OH)₁ : C ; 67.62, H ; 5.44, N ; 10.30

実測値 : C ; 67.54, H ; 5.39, N ; 10.24

実施例 48

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E) – N – [3 – (イミノベンジルアミノ) フェニル] – 3 – (3 – メトキシフェニル) – 2 – プロペンアミド

mp : 148 – 149 °C

MS : 372 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.81 (3H, s), 6.44 (2H, br s), 6.60 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.16 – 7.49 (9H, m), 7.54 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.90 – 8.02 (2H, m), 10.13 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (Et₂O)_{0.5} (H₂O)_{0.2} : C ; 72.86, H ; 6.46, N ; 10.20

実測値 : C ; 72.66, H ; 6.12, N ; 10.55

実施例 49

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [[イミノ (1-メチル-1H-インドール-5-イル) メチル]
アミノ] フェニル] シンナムアミド

mp ; 143-148°C

MS : 395 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.83 (3H, s), 6.53 (2H, br s),
6.64 (2H, br s), 6.85 (1H, d, J=15.5 Hz),
7.22-7.59 (9H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.
85 (1H, br s), 8.19 (1H, s), 10.15 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.9} : C ; 73.11, H ; 5.84, N ; 13.6
4

実測値 : C ; 73.09, H ; 5.73, N ; 13.37

実施例 50

実施例 11 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [(2-キノリルアミノ) メチル] フェニル] -3- (2-クロ
ロフェニル) -2-プロペンアミド

mp : 170-171°C

MS : 414, 416 (M+1, Cl 同位体)

NMR (DMSO, δ) : 4.65 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.8
4 (1H, d, J=8.9 Hz), 6.88 (1H, d, J=15.7 Hz),
7.05-7.21 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=8.0 Hz,
8.0 Hz), 7.35-7.93 (12H, m), 10.28 (1H, s)

元素分析 :

計算値 + (H₂O)_{0.2} : C ; 71.92, H ; 4.92, N ; 10.0
6

実測値：C；71.91，H；4.82，N；9.99

実施例 5 1

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

N-〔3-〔〔4-（ジメチルアミノ）フェニル〕（イミノ）メチル〕アミノ〕フェニル〕シンナムアミド

mp：225-227℃

MS：385 (M+1)

NMR (DMSO, δ)：2.98 (6H, s), 6.39 (2H, br s), 6.60 (1H, d, J=7 Hz), 6.73 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.85 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.20-7.70 (9H, m), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.13 (1H, s)

元素分析：

計算値+ (H₂O)_{3/4}：C；72.43，H；6.46，N；14.08

実測値：C；72.54，6.24，N；14.00

実施例 5 2

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-〔5-〔〔3-メチルフェニル〕（イミノ）メチル〕アミノ〕-2-フルオロフェニル〕シンナムアミド

mp：105-110℃

MS：356 (M+1)

NMR (DMSO, δ)：2.38 (3H, s), 6.65 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=15.7 Hz), 7.22-7.84 (14H, m), 10.18 (1H, s)

元素分析：

計算値 + (H₂O)_{1.25} : C ; 73.09, H ; 6.27, N ; 11.12

実測値 : C ; 73.14, 5.97, N ; 10.84

実施例 5 3

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E) - N - [3 - (イミノベンジルアミノ) フェニル] - 3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - プロペンアミド

mp : 260 - 262°C

MS : 376 (フリー体 + 1)

NMR (DMSO, δ) : 6.98 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.45 - 7.84 (10H, m), 7.90 - 8.01 (3H, m), 9.11 (1H, br s), 9.81 (1H, br s), 10.70 (1H, s), 11.51 (1H, br s)

元素分析 :

計算値 : C ; 64.09, H ; 4.64, N ; 10.19

実測値 : C ; 63.74, 4.56, N ; 10.06

実施例 5 4

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E) - N - [3 - (イミノベンジルアミノ) フェニル] - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - プロペンアミド

mp : 262 - 264°C

MS : 376 (フリー体 + 1)

NMR (DMSO, δ) : 7.01 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.39 - 8.01 (13H, m), 9.13 (1H, br s), 9.82 (1H, br s), 10.81 (1

H, s), 11.55 (1H, br s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{0.1}: C; 63.81, H; 4.67, N; 10.15

実測値: C; 63.64, 4.57, N; 10.05

実施例 55

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-[N¹-(2-フルオロフェニル)アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド・塩酸塩

mp: 178-180°C

MS: 394 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ): 7.02 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.31-7.71 (9H, m), 7.73-7.81 (1H, m), 7.95-8.03 (2H, m), 8.43 (1H, s), 9.21 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.95 (1H, s), 11.60 (1H, s)

実施例 56

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-[[イミノ(3-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロペンアミド

mp: 121-123°C

MS: 450 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.48 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.99 (1H, s), 7.50-7.70 (4H, m), 7.73-7.96 (4H, m), 8.14 (1

H, s), 10.41 (1H, s).

実施例 57

実施例 14 と同様にて下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-[N¹-(フェニル)アミジノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp: 218-220°C

MS: 376 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.19 (2H, s), 6.81-7.05 (4H, m), 7.31 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.41-7.63 (3H, m), 7.70-8.04 (6H, m), 10.50 (1H, s)

実施例 58

実施例 14 と同様にて下記の化合物を得た。

N-[3-(1H-ベンジミダゾール-2-イル)フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp: 152-154°C

MS: 374 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.94 (1H, d, J=15.7 Hz), 7.18-7.27 (2H, m), 7.42-7.63 (6H, m), 7.76-7.90 (3H, m), 7.94 (1H, d, J=15.7 Hz), 8.63 (1H, s), 10.54 (1H, s), 12.94 (1H, s)

実施例 59

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-クロロ-5-[[イミノ[4-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]フェニル]メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp : 105 – 107 °C

MS : 517 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.39 (3H, s), 6.57 (3H, br s),
6.86 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.00–7.09 (3H, m),
7.28–7.62 (6H, m), 7.75–7.81 (1H, m), 7.
88 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.95–8.04 (2H, m),
8.32–8.36 (1H, m), 10.37 (1H, s)

実施例 60

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N – [3 – クロロ – 5 – [[イミノ [4 – [(2 – ピリジルメチル) アミノ]
フェニル] メチル] アミノ] フェニル] – 3 – (2 – クロロフェニル) – 2
– プロペンアミド

mp : 119 – 122 °C

MS : 516 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.42 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 6.2
0 (2H, s), 6.50–6.62 (3H, m), 6.78 (1H, t,
 $J=6.2$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.96 (1
H, s), 7.22–7.80 (10H, m), 7.88 (1H, d, $J=$
15.6 Hz), 8.54 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 10.33 (1
H, s)

実施例 61

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E) – N – [3 – (イミノベンジルアミノ) – 2 – フルオロフェニル]
– 3 – [2 – (トリフルオロメチル) フェニル] – 2 – プロペンアミド

mp : 185 – 187 °C

MS : 428 (M+1)

NMR (CDCl₃, δ) : 4.73 (2H, br s), 6.56 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.70-6.82 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=10.7 Hz, 8.7 Hz), 7.38-7.96 (10H, m), 8.02-8.12 (2H, m)

実施例 62

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[2-フルオロ-5-[[イミノ(2-チエニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド

mp : 208-209°C

MS : 434 (M+1)

NMR (CDCl₃, δ) : 4.96 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.70-6.81 (1H, m), 7.07-7.19 (2H, m), 7.38-7.66 (5H, m), 7.70-7.81 (2H, m), 8.08-8.24 (2H, m)

実施例 63

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-クロロ-5-[[イミノ[[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]メチル]アミノ]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド

mp : 146-153°C

MS : 510 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.58-6.70 (4H, m), 6.87 (1H, d, J=15.5 Hz), 7.05 (1H, s), 7.58-7.70

(2 H, m), 7.78–8.17 (9 H, m), 8.60 (1 H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.43 (1 H, s)

実施例 6 4

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-クロロ-5-[[イミノ[4-[(2-メチル-3-ピリジル)オキシ]フェニル]メチル]アミノ]フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド

mp: 114–119°C

MS: 551 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.39 (3 H, s), 6.49–6.63 (3 H, m), 6.86 (1 H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.96–7.03 (3 H, m), 7.31 (1 H, dd, $J = 8.1$ Hz, 4.5 Hz), 7.42 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.56–7.70 (2 H, m), 7.76–8.08 (6 H, m), 8.34 (1 H, d, $J = 4.5$ Hz), 10.42 (1 H, s)

実施例 6 5

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-クロロ-5-[[イミノ[4-[(1-オキシド-3-ピリジル)オキシ]フェニル]メチル]アミノ]フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp: 214–216°C

MS: 519 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.58 (3 H, s), 6.86 (1 H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.00–7.09 (2 H, m), 7.21 (2 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.39–7.54 (3 H, m), 7.56–7.64

(2 H, m), 7.76–7.81 (1 H, m), 7.89 (1 H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.98–8.20 (4 H, m), 10.38 (1 H, s)

実施例 66

実施例 14と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[[[4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)フェニルイミノ]メチル]アミノ]-5-クロロフェニル-3-(2-クロロフェニル)-2-プロペンアミド

mp: 259–260°C

MS: 536 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.05 (3 H, s), 3.15–3.38 (4 H, m), 3.50–3.66 (4 H, m), 6.36 (2 H, br s), 6.554 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.93–7.08 (3 H, m), 7.40–7.51 (2 H, m), 7.52–7.62 (2 H, m), 7.75–7.94 (4 H, m), 10.35 (1 H, s)

実施例 67

実施例 14と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-3-(2-シアノフェニル)-2-プロペンアミド

mp: 220–221°C

MS: 401 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.59 (3 H, s), 7.02 (1 H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.03 (1 H, s), 7.39–7.57 (3 H, m), 7.58–7.68 (2 H, m), 7.76–8.08 (6 H, m), 10.

4.8 (1H, s)

実施例 68

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-フルオロ-5-(イミノベンジル)フェニル]-3-(2-ピリジル)-2-プロペンアミド

mp: 205-207°C

MS: 377 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.57 (3H, br s), 7.05 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 7.37-7.49 (4H, m), 7.57-7.70 (3H, m), 7.80-8.05 (3H, m), 8.65 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 10.41 (1H, s).

実施例 69

3-(3-クロロフェニル)アクリル酸 (18 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (3 ml) 溶液に O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート (57 mg) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(2, 3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン (19 mg) を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1 N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (27 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 352 (M+H⁺)

実施例 70

3-(4-クロロフェニル)アクリル酸(18 mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(3 ml)溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスホナート(57 mg)を加え、混合物を30分間攪拌した。混合物に3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19 mg)を加え、1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、0.1N塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド(27 mg)を得た。
APCl-mass; m/z 352 (M+H⁺)

実施例71

3-(2,4-ジクロロフェニル)アクリル酸(22 mg)のN,N-ジメチルアセトアミド(3 ml)溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート(57 mg)を加え、混合物を30分間攪拌した。混合物に3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)アニリン(19 mg)を加え、1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、0.1N塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド(32 mg)を得た。
APCl-mass; m/z 386 (M+H⁺)

実施例72

3-ビフェニル-4-イル-アクリル酸(22 mg)のN,N-ジメチル

アセトアミド (3 ml) 溶液に O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート (57 mg) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3- (2, 3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル) アニリン (19 mg) を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1 N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、3-ビフェニル-4-イル-N- [3- (2, 3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル) フェニル] アクリルアミド (26 mg) を得た。

APC1-mass; m/z 394 (M+H⁺)

実施例 73

3- (3, 5-ジフルオロフェニル) アクリル酸 (18 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (3 ml) 溶液に O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート (57 mg) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3- (2, 3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル) アニリン (19 mg) を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1 N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3- (3, 5-ジフルオロフェニル)-N- [3- (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル]-2-プロペンアミド (30 mg) を得た。

APC1-mass; m/z 354 (M+H⁺)

実施例 74

3- (2, 5-ジフルオロフェニル) アクリル酸 (18 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (3 ml) 溶液に O- (7-アザベンゾトリアゾール

-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオ
 ロホスホナート (57 mg) を加え、混合物を30分間攪拌した。混合物に
 3-(2, 3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル) アニリン (19
 mg) を加え、1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N水
 酸化ナトリウム水溶液、0.1N塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取
 し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(2.5-
 ジフルオロフェニル)-N-[3-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル]-2-プロペンアミド (28 mg) を得た。
 APC1-mass; m/z 354 (M+H⁺)

実施例 75

3-(4-トリフルオロメチルフェニル) アクリル酸 (22 mg) のN,
 N-ジメチルアセトアミド (3 ml) 溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾ
 ール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフ
 ルオロホスホナート (57 mg) を加え、混合物を30分間攪拌した。混合
 物に3-(2, 3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル) アニリン (1
 9 mg) を加え、1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1N
 水酸化ナトリウム水溶液、0.1N塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分
 取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3-(4-ト
 リフルオロメチルフェニル)-N-[3-(1, 2-ジメチル-1H-イミ
 ダゾール-5-イル) フェニル]-2-プロペンアミド (27 mg) を得た。
 APC1-mass; m/z 386 (M+H⁺)

実施例 76

3-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] アクリル酸 (28
 mg) のN, N-ジメチルアセトアミド (3 ml) 溶液にO-(7-アザベ
 ンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニ

ウムヘキサフルオロホスホナート (57 mg) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3- (2, 3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル) アニリン (19 mg) を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1 N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、(2E)-3- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [3- (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル] -2-プロペンアミド (33 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 454 (M+H⁺)

実施例 77

3-フェニルスルファニルアクリル酸 (18 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド (3 ml) 溶液に O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート (57 mg) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3- (2, 3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル) アニリン (19 mg) を加え、1 時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、0.1 N 塩酸及び食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、N- [3- (2, 3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル) フェニル] -3-フェニルスルファニルアクリルアミド (23 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 350 (M+H⁺)

実施例 78

3- (4, 5-ジメチルイミダゾール-1-イル) アニリン (94 mg) と 3- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) アクリル酸の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボ

ジイミド・塩酸塩 (144 mg) と N, N-ジメチルアミノピリジン (31 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を 10% メタノールの塩化メチレン中で希釈し、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、濾取し、乾燥し、(2E)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (95 mg) を得た。

APC1-mass; m/z 370 (M+H⁺)

NMR (DMSO, δ): 2.11 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, dt, J = 2.6 Hz, 8.5 Hz), 7.50 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.6-7.9 (3H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 10.56 (1H, s)

実施例 79

3-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)アニリン (78 mg) と 3-(2,3-ジクロロフェニル)アクリル酸 (90 mg) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (120 mg) と N, N-ジメチルアミノピリジン (25 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を 15% メタノールの塩化メチレン中で希釈し、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、濾取し、乾燥し、(2E)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (93 mg) を得た。

APC1-mass; m/z 386, 388 (M+H⁺)

NMR (DMSO, δ): 2.11 (6H, s), 6.93 (1H, d, J

= 15.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.4–7.6 (2H, m), 7.6–7.9 (5H, m), 7.90 (1H, d, J = 15.6 Hz), 10.60 (1H, s)

実施例 80

3-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)アニリン (94 mg) と 3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アクリル酸 (109 mg) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (144 mg) と N,N-ジメチルアミノピリジン (31 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を 15%メタノールの塩化メチレン中で希釈し、水、1N水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、(2E)-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (120 mg) を得た。

APC1-mass; m/z 386 (M+H⁺)

NMR (DMSO, δ): 2.11 (6H, s), 6.90 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.6–8.0 (8H, m), 10.61 (1H, s)

実施例 81

3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニルアミン (78 mg) と 3-(2,3-ジクロロフェニル)アクリル酸 (90 mg) の塩化メチレン (4 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (120 mg) と N,N-ジメチルア

ミノピリジン (25 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を 15% メタノールの塩化メチレン中で希釈し、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、(2E)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (44 mg) を得た。

APC1-mass; m/z 386, 388 (M+H⁺)

NMR (DMSO, δ): 2.36 (3H, s), 3.56 (3H, s), 6.87 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.4-7.6 (2H, m), 7.6-7.9 (5H, m), 7.89 (1H, d, J=15.6 Hz), 10.46 (1H, s)

実施例 82

3-(2-クロロフェニル)アクリル酸 (92 mg) と O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスホナート (286 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 中懸濁液に 3-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)アニリン (94 mg) を加え、混合物を 6 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで粉碎し、濾取し、乾燥し、(2E)-3-(2-クロロフェニル)-N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2-プロペンアミド (138 mg) を得た。

APC1-mass; m/z 352, 254 (M+H⁺)

NMR (DMSO, δ): 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s),

6. 89 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7. 12 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7. 4–7. 9 (8H, m), 7. 90 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 10. 57 (1H, s)

実施例 83

4-クロロケイ皮酸 (142 mg) と塩化オキサリル (0. 136 ml) の塩化メチレン (3 ml) の混合物に少量のN, N-ジメチルホルムアミドを加えた。混合物を窒素雰囲気下2時間攪拌し、減圧下で濃縮し、塩化メチレン (3 ml) で希釈し、酸塩化物溶液を得た。5-(4, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロアニリン (160 mg) の塩化メチレン (2 ml) の溶液に酸塩化物溶液と4-(ジメチルアミノ)ピリジン (1さじ) を加えた。得られた混合物を2時間窒素雰囲気下で攪拌し、塩化メチレンで希釈した。分取した有機層を水と食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗固形物を塩化メチレンで粉砕し、(2E)-3-(2-クロロフェニル)-N-[5-(4, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-2-プロペンアミド (137 mg) を得た。
APC1-mass; m/z 370 ($M+1$)

NMR (DMSO, δ): 2. 15 (3H, s), 2. 37 (3H, s), 7. 23 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7. 40–7. 67 (5H, m), 7. 76–7. 81 (1H, m), 7. 92 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 8. 43 (1H, dd, $J=6.8$ Hz, 2. 5 Hz), 9. 27 (1H, s), 10. 5 (1H, s)

実施例 84

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 406 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.68 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 6.9–7.1 (2H, m), 7.2–7.4 (2H, m), 7.5–7.8 (3H, m), 8.21 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 10.15 (1H, s), 10.73 (1H, s)

実施例 85

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-4'-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 433 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 4.68 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 7.0–7.5 (5H, m), 7.6–8.0 (6H, m), 8.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 10.27 (1H, s)

実施例 86

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-3-(2-チエニル)ベンズアミド

APCI-mass; m/z 421.40 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 4.68 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 7.08 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 7.1–7.3 (3H, m), 7.5–7.9 (5H, m), 8.10 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.

1.7 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 10.28 (1H, s)

実施例 87

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-5-フェニル-2-チオフエンカルボキサミド

APCI-mass; m/z 420.93 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 4.68 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 7.09 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 7.2-7.6 (5H, m), 7.62 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 7.7-7.8 (3H, m), 7.93 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 10.21 (1H, s)

実施例 88

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-5-(4-フルオロフェニル)-2-チオフエンカルボキサミド

APCI-mass; m/z 439 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 4.68 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 7.09 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 7.2-7.4 (4H, m), 7.58 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.7-7.9 (3H, m), 7.92 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 10.21 (1H, s)

実施例 8 9

実施例 1 6 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [5-クロロ-6- [(2-ピリジルメチル) アミノ] -3-ピリジル]
-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass ; m/z 428 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 4.70 (2H, d, J=5.7 Hz), 7.08 (1H, t, J=5.7 Hz), 7.2-7.5 (5H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.16 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.2-8.6 (4H, m), 10.33 (1H, s)

実施例 9 0

実施例 1 6 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [5-クロロ-6- [(2-ピリジルメチル) アミノ] -3-ピリジル]
-6-フルオロ-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass ; m/z 446 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 4.70 (2H, d, J=5.7 Hz), 7.08 (2H, d, J=5.7 Hz), 7.2-7.4 (4H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.38 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.53 (1H, d, J=4.9 Hz), 10.34 (1H, s), 11.54 (1H, s)

実施例 9 1

9H-フルオレン-1-カルボン酸 (147 mg) の塩化メチレン (3 ml) 中懸濁液に塩化オキサリル (0.2 ml) とN,N-ジメチルホルムア

ミド (0.01 ml) を加え、混合物を 2 時間攪拌し、溶媒を留去し、9 H-フルオレン-1-カルボン酸クロリドの粗生成物を得た。4-(ピリジン-2-イルメトキシ) アニリン・二塩酸塩 (191 mg) とピリジン (0.283 ml) の塩化メチレン (3 ml) 中懸濁液に、上記で得られた 9 H-フルオレン-1-カルボン酸クロリドの粗生成物の塩化メチレン (3 ml) 溶液を加えて、6 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を分取し炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、メタノールとイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して N-[4-(2-ピリジルメトキシ) フェニル]-9 H-フルオレン-1-カルボキサミド (151 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 393 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 4.18 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.04 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.3-7.8 (9H, m), 7.85 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=7.5, 0.9$ Hz), 8.59 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 10.22 (1H, s)

実施例 92

N-(4-アミノフェニル)-9 H-フルオレン-1-カルボキサミド (150 mg) と 2-ホルミルピリジン (54 mg) と酢酸 (0.03 ml) の 1,2-ジクロロエタン (5 ml) 中懸濁液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (148 mg) を加え、2 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 25 g, 2% メタノール-塩化メチレン) で精製し、N-[4-[(2-ピリジルメチル) アミノ] フェニル]-9 H-フルオレン-1-カルボキサミド (61 mg) を得た。

APCI-mass ; m/z 392 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6) : δ ; 4.16 (2H, s), 4.37 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 6.25 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 6.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.2-7.8 (10H, m), 7.95 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 9.95 (1H, s).

実施例 9 3

実施例 9 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[6-(2-ピリジルメトキシ)-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

APCI-mass ; m/z 394 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6) : δ ; 4.20 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.3-7.9 (8H, m), 7.98 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 8.1-8.2 (2H, m), 8.53 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 10.39 (1H, s)

実施例 9 4

実施例 1 6 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[6-(2-ピリジルメトキシ)-3-ピリジル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass ; m/z 395 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6) : δ ; 5.44 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.2-7.6 (5H, m), 7.69 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.83 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.2-8.3 (2H, m), 8.38 (1

H, d, $J=7.5$ Hz), 8.5–8.7 (2H, m) 10.45 (1H, s), 11.49 (1H, s)

実施例 9 5

実施例 1 6 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[6-[(2-ピリジルメチル) アミノ] -3-ピリジル] -9H-フルオレン-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 393 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ ; 4.18 (2H, s), 4.57 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.08 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 7.2–7.8 (9H, m), 7.96 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 10.06 (1H, s)

実施例 9 6

実施例 1 6 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[6-[(2-ピリジルメチル) アミノ] -3-ピリジル] -9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 394 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ ; 4.58 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 6.63 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.08 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 7.1–7.5 (5H, m), 7.6–7.9 (3H, m), 8.05 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.2–8.3 (2H, m), 8.52 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 10.16 (1H, s), 11.44 (1H, s)

実施例 9 7

実施例 1 6 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [6- [(2-メチル-3-ピリジル) オキシ] -3-ピリジル] -9
H-カルバゾール-1-カルボキサミド

A P C I - m a s s ; m / z 3 9 5 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 2.34 (3H, s), 7.1-7.3 (4H, m), 7.42 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.17 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.3-8.5 (3H, m), 8.56 (1H, s), 10.55 (1H, s), 11.49 (1H, s)

実施例 9 8

実施例 1 6 1 と同様にして下記の化合物を得た。

3-メチル-N- [6- [(2-ピリジルメチル) アミノ] -3-ピリジル]
-2- (トリフルオロメチル) -1H-インドール-7-カルボキサミド

A P C I - m a s s ; m / z 4 2 6 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 2.43 (3H, s), 4.57 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.61 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.07 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.7-8.0 (4H, m), 8.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.51 (1H, dt, J=4.9, 0.8 Hz), 10.18 (1H, s), 11.33 (1H, s)

実施例 9 9

N- (2-クロロ-4-ピリジル) -9H-フルオレン-1-カルボキサミド (160 mg) の 1-ベンジルピペラジン (2 ml) 中懸濁液を 140°C

で4時間、160℃で6時間攪拌した。冷却後、水中に注ぎ、10分間攪拌した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、N-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-4-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミドを得た。

APCI-mass; m/z 461 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 3.5-3.7 (10H, m), 4.19 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J=1.7, 5.7 Hz), 7.2-7.8 (11H, m), 7.97 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.13 (1H, d, J=6.7 Hz), 10.43 (1H, s)

実施例100

N-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-4-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (100mg) のメタノール (2ml) とテトラヒドロフラン溶液に6N塩酸 (0.1ml) を加え、その混合物を炭素 (100mg, 50% wet) 上の10%水酸化パラジウムで水素雰囲気下8時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の留去した。得られた残渣に1N塩酸 (0.5ml) を加え、溶媒を留去した。その残渣をエタノールで粉砕し、濾取し、エタノールで洗浄し、乾燥し、N-[2-(1-ピペラジニル)-4-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド・二塩酸塩 (64mg) を得た。

APCI-mass; m/z 371 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 3.29 (4H, s), 3.89 (4H, s), 4.23 (2H, s), 7.3-7.7 (5H, m), 7.8-7.9 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=6.7 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.5 Hz), 9.4-9.8, (2H, m), 11.22 (1H, s)

実施例 101

2-(3-ピリジルメチル)-5-イソインドリルアミン (248 mg) とピリジン (0.242 ml) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 9H-フルオレン-1-カルボニルクロリド (229 mg) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールとイソプロピルエーテルで粉碎し、濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥し、N-[2-(3-ピリジルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (151 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 418 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 3.83 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.18 (2H, s), 7.20 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.7 (5H, m), 7.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.97 (1H, d, J=6.7 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.50 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.59 (1H, s), 10.30 (1H, s)

実施例 102

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-ベンジル-5-[(9H-フルオレン-1-イルカルボニル) アミノ]ニコチンアミド

APCI-mass; m/z 420 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 4.23 (2H, s), 4.53 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.2-7.5 (7H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.99 (1H,

d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.71 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.08 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.30 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 10.70 (1H, s)

実施例 103

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-(4-フルオロベンジル)-5-[(9H-フルオレン-1-イルカルボニル)アミノ]ニコチンアミド

APCI-mass; m/z 438 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 4.23 (2H, s), 4.53 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.2-7.5 (7H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.71 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 9.08 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.30 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 10.70 (1H, s)

実施例 104

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-3-(2-チエニル)ベンズアミド

APCI-mass; m/z 426 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 4.57 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.1-7.5 (5H, m), 7.6-7.9 (6H, m), 8.17 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 10.12 (1

H, s)

実施例 105

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

3-(2-チエニル)-N-[3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]ベンズアミド

APCI-mass; m/z 347 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): d; 7.20 (1H, dd, J=3.7, 5.0 Hz), 7.5-7.7 (5H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.29 (1H, s), 10.62 (1H, s)

実施例 106

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(5-ピリミジニル)フェニル]-3-(2-チエニル)ベンズアミド

APCI-mass; m/z 358 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): d; 7.20 (1H, dd, J=3.8, 4.8 Hz), 7.5-7.7 (5H, m), 7.8-8.0 (3H, m), 8.17 (1H, s), 8.22 (1H, s), 9.12 (2H, s), 9.23 (1H, s), 10.53 (1H, s)

実施例 107

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2-[4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェニル]アセトアミド

APCI-mass; m/z 424 (M+H⁺)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ; 1.62 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.0–7.5 (10H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s), 10.25 (1H, s)

実施例 108

(2E)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(1-ナフチル)-2-プロペンアミド (81 mg) のメタノール (2 ml) 中懸濁液を炭素 (50% wet) 上の 10% パラジウムで水素雰囲気下で 10 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 20 g, 3% メタノール-塩化メチレン) で精製し、N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(1-ナフチル) プロパンアミド (57 mg) を得た。

APCI-mass ; m/z 370 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ; 2.34 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.52 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.4–8.0 (8H, m), 8.14 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 10.05 (1H, s)

実施例 109

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[2-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-5-ピリミジニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass ; m/z 395 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ; 4.62 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)

z), 7.1–7.4 (4H, m), 7.41 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.6–7.8 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.67 (2H, s), 10.29 (1H, s), 11.47 (1H, s)

実施例 110

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[2-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-5-ピリミジニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 394 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 4.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 7.2–7.5 (4H, m), 7.5–7.9 (5H, m), 7.97 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.61 (1H, s), 10.18 (1H, s)

実施例 111

3-クロロ-5-ニトロ-N-(2-ピリジルメチル)-2-ピリジリアミン (132 mg) と鉄粉 (139 mg) のエタノール (2 ml) 中懸濁液に 1N 塩酸 (1 ml) を加え、その混合物を 3 時間還流した。冷却後、混合物を濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣に、9H-フルオレン-1-カルボン酸 (105 mg) と塩化メチレン (5 ml) を加えた。懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (144 mg) と N,N-ジメチルアミノピリジン (183 mg) を加え、その混合物を 16 時間攪拌した。混合物に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) と塩化メチレンを加え、15 分間攪拌し、セライトで濾過した。有機層を分取し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。

残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，25 g，2% メタノール－塩化メチレン）で精製し、N-[5-クロロ-6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド（55 mg）を得た。

APCI-mass; m/z 427 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 4.19 (2H, s), 4.68 (2H, d, J=5.7 Hz), 7.08 (1H, t, J=5.7 Hz), 7.2-7.8 (8H, m), 7.97 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.10 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.2 Hz), 8.26 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.52 (1H, d, J=4.8 Hz), 10.24 (1H, s)

実施例 112

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[5-クロロ-6-[(2-ピラジニルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 428 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 4.18 (2H, s), 4.73 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.16 (1H, t, J=5.8 Hz), 7.3-7.7 (4H, m), 7.72 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.97 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.11 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.16 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.26 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.5-8.7 (3H, m), 10.25 (1H, s)

実施例 113

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(4-メトキシ-3-ピリジル)フェニル]-9H-カルバゾー

ルー 1 -カルボキサミド

APCI-mass ; m/z 394 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 3.88 (3H, s), 7.1-7.7 (7H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.08 (1H, s), 8.1-8.3 (2H, m), 8.3-8.5 (2H, m), 8.48 (1H, d, J=5.7 Hz), 10.45 (1H, s), 11.51 (1H, s)

実施例 114

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(1-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass ; m/z 395 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 1.19 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.39 (3H, s), 4.01 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.85 (1H, s), 7.1-7.5 (5H, m), 7.71 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.96 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.18 (1H, J=7.7 Hz), 8.38 (1H, d, J=7.5 Hz), 10.48 (1H, s), 11.48 (1H, s)

実施例 115

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(1-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-3-(2-チエニル)ベンズアミド

APCI-mass ; m/z 388 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 1.18 (3H, t, J=7.2 Hz)

z), 3.99 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.1–7.3 (2H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.5–7.7 (3H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.8–8.0 (3H, m), 8.19 (1H, s), 10.46 (1H, s)

実施例 116

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

3-(5-クロロ-2-チエニル)-N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ベンズアミド

APCI-mass; m/z 408 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 2.36 (3H, s), 3.55 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.1–7.3 (2H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.5–7.7 (2H, m), 7.7–8.0 (4H, m), 8.13 (1H, s), 10.44 (1H, s)

実施例 117

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[2-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]フェニル]-3-(2-チエニル)ベンズアミド

APCI-mass; m/z 410 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 3.77 (3H, s), 7.0–7.3 (3H, m), 7.28 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.5–7.7 (4H, m), 7.9–8.1 (4H, m), 8.19 (1H, s), 10.51 (1H, s)

実施例 118

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [2- (ジフルオロメチル) -1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル] フェニル] -9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 417 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 3.79 (3H, s), 7.2-7.5 (6H, m), 7.56 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.96 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.06 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.18 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.39 (1H, d, J=7.7 Hz), 10.53 (1H, s), 11.50 (1H, s)

実施例 119

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [6- [(2-ピラジニルメチル) アミノ] -3-ピリジル] -9H-フルオレン-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 394 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 4.18 (2H, s), 4.63 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.17 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.3-7.6 (4H, m), 7.63 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.71 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.9 Hz, 2.6 Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.0 Hz, 1.5 Hz), 8.09 (1H, d, J=6.7 Hz), 8.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.51 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.5-8.6 (2H, m), 10.08 (1H, s)

実施例 120

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- (3-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) フ

エニル] - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキサミド

A P C I - m a s s ; m / z 3 6 8 . 4 7 (M + H⁺)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : δ ; 2 . 4 0 (3 H, s) , 7 . 2 - 7 . 5 (4 H, m) , 7 . 6 1 (1 H, t, J = 8 . 0 H z) , 7 . 7 1 (1 H, d, J = 8 . 0 H z) , 7 . 9 8 (1 H, d, J = 8 . 0 H z) , 8 . 0 - 8 . 3 (3 H, m) , 8 . 4 0 (1 H, d, J = 7 . 1 H z) , 8 . 7 3 (1 H, s) , 1 0 . 6 5 (1 H, s) , 1 1 . 5 1 (1 H, s)

実施例 1 2 1

実施例 1 6 1 と同様にして下記の化合物を得た。

N - [4 - メトキシ - 3 - (5 - ピリミジニル) フェニル] - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキサミド

A P C I - m a s s ; m / z 3 9 5 (M + H⁺)

¹H - NMR (DMSO - d₆) : δ ; 3 . 8 4 (3 H, s) , 7 . 2 - 7 . 5 (4 H, m) , 7 . 7 1 (1 H, d, J = 8 . 0 H z) , 7 . 9 3 (1 H, dd, J = 8 . 9 H z, 2 , 6 H z) , 8 . 0 3 (1 H, d, J = 2 . 4 H z) , 8 . 1 3 (1 H, d, J = 8 . 0 H z) , 8 . 1 7 (1 H, d, J = 8 . 0 H z) , 8 . 3 7 (1 H, d, J = 7 . 5 H z) , 8 . 9 8 (2 H, s) , 9 . 1 8 (1 H, s) , 1 0 . 4 1 (1 H, s) , 1 1 . 5 1 (1 H, s)

実施例 1 2 2

N - (3 - ホルミルフェニル) - 9 H - フルオレン - 1 - カルボキサミド (9 4 m g) 、 4 - アミノピリミジン (5 7 m g) と N, N - ジメチルホルムアミド (1 m l) の混合物に室温でチタン (IV) イソプロポキシド (1 4 6 m g) を加えた。1 時間攪拌後、その反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 5 4 m g) を加え、1 4 時間攪拌した。反応混合物を

酢酸エチル (30 ml) で希釈し、水 (30 ml) で3回と食塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を留去し、シリカゲル、酢酸エチルを用いたクロマトグラフィーにより残渣を得、N-[3-[(4-ピリミジニルアミノ) メチル] フェニル] -9H-フルオレン-1-カルボキサミド (42 mg) を白色結晶として得た。

MS : 393 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.18 (2H, br s), 4.54 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.4-6.6 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.2-8.2 (12H, m), 8.41 (1H, s), 10.35 (1H, br s)

実施例 123

実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[(4-ピリジルアミノ) メチル] フェニル] -9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS : 392 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.18 (2H, br s), 4.49 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.6-7.0 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.3-8.2 (12H, m), 8.61 (1H, br s), 10.39 (1H, br s)

実施例 124

実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[[(5-ブロモ-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] メチル] フェニル] -9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS : 476, 478 (1:1, Br 同位体, M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.18 (2H, br s), 4.44 (2H,

d, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.0–7.2 (2H, m), 7.2–7.9 (8H, m), 7.97 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.37 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 10.37 (1H, br s)

実施例 125

実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[[(3-メチル-5-イソオキサゾリル) アミノ] メチル] フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS: 396 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.00 (3H, s), 4.18 (2H, br s), 4.26 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.2–8.2 (12H, m), 10.36 (1H, br s)

実施例 126

実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[[(4,6-ジメチル-2-ピリジル) アミノ] メチル] フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS: 420 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.14 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.20 (2H, br s), 4.52 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.2–6.4 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.2–7.8 (8H, m), 7.84 (1H, br s), 7.97 (1H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 10.36 (1H, br s)

実施例 127

実施例 1 2 2 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [[(5, 6-ジメチル-1, 2, 4-トリアジン-3-イル) アミノ] メチル] フェニル] -9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS : 422 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.17 (2H, br s), 4.55 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.2-7.9 (9H, m), 7.97 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.3 Hz), 10.32 (1H, br s)

実施例 1 2 8

実施例 1 2 2 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [[(6-クロロ-3-ピリダジニル) アミノ] メチル] フェニル] -9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS : 427 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.18 (2H, br s), 4.56 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.97 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.10 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.2-7.8 (9H, m), 7.83 (1H, br s), 7.97 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.2 Hz), 10.35 (1H, br s)

実施例 1 2 9

実施例 1 2 2 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3- [[(5-ピリジン-3-イル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) アミノ] メチル] フェニル] -9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS : 459 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.18 (2H, br s), 4.45 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.0–8.4 (15H, m), 8.54 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 9.08 (1H, br s), 10.37 (1H, br s)

実施例 130

実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS : 399 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.19 (2H, br s), 4.51 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.2–7.8 (7H, m), 7.86 (1H, br s), 7.97 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 8.33 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 8.64 (1H, s), 10.36 (1H, br s)

実施例 131

実施例 122 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミノ)メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS : 382 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.18 (2H, br s), 4.31 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.77 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 6.9–7.8 (10H, m), 7.85 (1H, br s), 7.97 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 10.35 (1H, br s)

実施例 1 3 2

実施例 1 2 2 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3 - [[(2 - クロロ - 4 - ピリジル) アミノ] メチル] フェニル]
- 9 H - フルオレン - 1 - カルボキサミド

MS : 4 2 6 (M + 1)

NMR (DMSO, δ) : 4 . 1 8 (2 H, b r s) , 4 . 3 6 (2 H, d, J = 5 . 8 H z) , 6 . 4 - 6 . 6 (2 H, m) , 7 . 0 8 (1 H, d, J = 7 . 5 H z) , 7 . 3 - 7 . 9 (1 0 H, m) , 7 . 9 7 (1 H, d, J = 6 . 6 H z) , 8 . 1 0 (1 H, d, J = 7 . 4 H z) , 1 0 . 3 7 (1 H, b r s)

実施例 1 3 3

実施例 1 5 8 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3 - [[(2 - クロロ - 4 - ピリジル) アミノ] メチル] フェニル]
- 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキサミド

MS : 4 2 7 (M + 1)

NMR (DMSO, δ) : 4 . 3 7 (2 H, d, J = 5 . 8 H z) , 6 . 5 - 6 . 6 (2 H, m) , 7 . 0 - 7 . 5 (5 H, m) , 7 . 5 3 (1 H, t, J = 5 . 8 H z) , 7 . 6 - 8 . 0 (4 H, m) , 8 . 0 - 8 . 3 (2 H, m) , 8 . 3 7 (1 H, d, J = 7 . 1 H z) , 1 0 . 4 1 (1 H, b r s) , 1 1 . 4 9 (1 H, b r s)

実施例 1 3 4

実施例 1 5 8 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3 - [(4 - ピリジルアミノ) メチル] フェニル] - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキサミド

MS : 393 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.34 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.4–6.6 (2H, m), 7.0–7.5 (6H, m), 7.6–8.3 (7H, m), 8.36 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 10.40 (1H, br s), 11.50 (1H, br s)

実施例 135

実施例 156 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[[(5-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アミノ]メチル]フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS : 449 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 4.18 (2H, br s), 4.54 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 6.5–6.8 (1H, m), 6.8–7.8 (1H, m), 7.86 (1H, br s), 7.96 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 10.36 (1H, br s)

実施例 136

実施例 158 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-[[(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アミノ]メチル]フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

MS : 462 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.70 (3H, s), 4.54 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J=2.3$ Hz, 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.9–7.5 (7H, m), 7.6–7.8 (2H, m), 7.95 (1H, br s), 8.0–8.3 (2H, m), 8.36 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 10.40 (1H, br s)

r s), 10.7 (1H, br s), 11.51 (1H, br s)

実施例 137

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-フルオロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]
-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド

mp 103-105°C

MS: 428 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.37 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 6.53 (2H, s), 6.81-6.93 (2H, m), 7.31-7.49 (4H, m), 7.64 (1H, dd, $J=7.5$ Hz, 7.5 Hz), 7.73-7.95 (6H, m), 10.44 (1H, s)

実施例 138

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-
3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペンアミド

mp 186-187°C

MS: 394 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.57 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.24-7.37 (2H, m), 7.39-7.56 (4H, m), 7.55-7.78 (3H, m), 7.94 (2H, s), 10.37 (1H, s)

実施例 139

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[5-(イミノベンジルアミノ)-2-メチルフェニル]-

3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド

mp 220-222°C

MS: 424 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.24 (3H, s), 6.54 (2H, s),
6.67 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.07-7.21 (2H, m),
7.30 (1H, s), 7.39-7.56 (3H, m), 7.63 (1H,
dd, J=7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.75-8.03 (6H, m),
9.52 (1H, s)

実施例 140

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[5-(イミノベンジルアミノ)-2-メトキシフェニル]-
3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド

mp 208-210°C

MS: 440 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 3.87 (3H, s), 6.33 (2H, s),
6.62 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.7
Hz), 7.34 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.40-7.50 (3
H, m), 7.62 (1H, dd, J=7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.7
1-8.00 (7H, m), 9.48 (1H, s)

実施例 141

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[2-クロロ-5-(イミノベンジルアミノ)フェニル]-
3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペンアミド

mp 198-199°C

MS: 444 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.47 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.35–7.69 (6H, m), 7.73–8.03 (6H, m), 9.68 (1H, s)

実施例 142

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[3–クロロ–5–(イミノベンジルアミノ)フェニル]–
3–(2–ブロモフェニル)–2–プロペンアミド

mp 99–101°C

MS : 454, 456 (M+1, Br 異性体)

NMR (DMSO, δ) : 6.58 (3H, br s), 6.81 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.31–7.62 (6H, m), 7.70–7.80 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.97 (2H, m), 10.37 (1H, s)

実施例 143

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[3–(イミノベンジルアミノ)–4–メチルフェニル]–
3–(2–トリフルオロメチルフェニル)–2–プロペンアミド

mp 112–116°C

MS : 424 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.04 (3H, s), 6.16 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.11–7.19 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.40–7.51 (3H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 7.4$ Hz, 7.4 Hz), 7.71–8.03 (6H, m), 10.19 (1H, s)

実施例 1 4 4

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

(2 E) - N - [3 - (イミノベンジルアミノ) - 4 - メトキシフェニル]
- 3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペンアミド

mp 2 1 3 - 2 1 4 °C

MS : 4 4 0 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3 . 7 1 (3 H, s) , 6 . 2 8 (2 H, s) ,
6 . 8 8 (1 H, d, J = 1 5 . 3 H z) , 6 . 9 7 (1 H, d, J = 8 .
9 H z) , 7 . 1 7 (1 H, s) , 7 . 3 3 - 7 . 5 0 (4 H, m) , 7 .
6 2 (1 H, dd, J = 7 . 5 H z, 7 . 5 H z) , 7 . 7 1 - 8 . 0 0 (6
H, m) , 1 0 . 1 6 (1 H, s)

実施例 1 4 5

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

(2 E) - N - [4 - クロロ - 3 - (イミノベンジルアミノ) フェニル] -
3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペンアミド

mp 1 8 8 - 1 8 9 °C

MS : 4 4 4 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6 . 4 9 (2 H, s) , 6 . 8 8 (1 H, d, J
= 1 5 . 4 H z) , 7 . 2 7 - 7 . 5 0 (6 H, m) , 7 . 6 3 (1 H, d
d, J = 7 . 5 H z, 7 . 5 H z) , 7 . 7 2 - 7 . 9 7 (6 H, m) , 1
0 . 3 7 (1 H, s)

実施例 1 4 6

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

(2 E) - N - [3 - (イミノベンジルアミノ) - 5 - (メチルスルホニル
アミノ) フェニル] - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロ

ペンアミド

mp 150–155 °C

MS : 503 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.02 (3H, s), 6.47 (3H, br s), 6.92 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.40–7.51 (3H, m), 7.63 (1H, dd, $J=7.4$ Hz, 7.4 Hz), 7.70–7.99 (6H, m), 9.68 (1H, s), 10.34 (1H, s)

実施例 147

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[3–クロロ–5–[イミノ(4–メチルスルホニルアミノベンジル)アミノ]フェニル]–3–(2–クロロフェニル)–2–プロペンアミド

mp 158–160 °C

MS : 503 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.50 (2H, br s), 6.57 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.41–7.50 (2H, m), 7.50–7.59 (2H, m), 7.73–7.95 (4H, m), 10.01 (1H, s), 10.37 (1H, s)

実施例 148

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[3–クロロ–5–[イミノ(2–フルオロベンジル)アミノ]フェニル]–3–(2–トリフルオロメチルフェニル)–2–プロペンアミド

mp 209–210°C

MS : 462 (M+1)

NMR (CDCl₃, δ) : 5.29 (2H, br s), 6.49 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.80 (1H, s), 7.08–7.31 (3H, m), 7.41–7.76 (7H, m), 8.04–8.18 (2H, m)

実施例 149

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[3–[イミノ(2–フルオロベンジル)アミノ]フェニル]–3–(2–トリフルオロメチルフェニル)–2–プロペンアミド・塩酸塩

MS : 428 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ) : 7.05 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.37–7.74 (7H, m), 7.77–8.03 (5H, m), 8.48 (1H, s), 9.23 (1H, s), 10.07 (1H, s), 11.05 (1H, s), 11.61 (1H, s)

実施例 150

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)–N–[3–クロロ–5–(イミノベンジルアミノ)–2–メトキシフェニル]–3–(2–トリフルオロメチルフェニル)–2–プロペンアミド

MS : 474 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.80 (3H, s), 6.50 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.30–7.55 (4H, m), 7.63 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.75–8.05 (7H, m), 9.71 (1H, s)

実施例 1 5 1

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

(2 E) - N - [3 - クロロ - 5 - (イミノベンジルアミノ) - 4 - メトキシフェニル] - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペンアミド

MS : 4 7 4 (M + 1)

NMR (DMSO, δ) : 3 . 6 8 (3 H, s) , 6 . 5 3 (2 H, br s) , 6 . 8 4 (1 H, d, J = 1 5 . 3 H z) , 7 . 0 0 (1 H, s) , 7 . 4 0 - 7 . 4 6 (3 H, m) , 7 . 5 5 - 7 . 6 9 (2 H, m) , 7 . 7 1 - 8 . 0 6 (6 H, m) , 1 0 . 2 3 (1 H, s)

実施例 1 5 2

実施例 1 4 と同様にして下記の化合物を得た。

(2 E) - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 5 - [イミノ (4 - アセチルアミノベンジル) アミノ] フェニル] - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - プロペンアミド

mp 1 8 0 - 1 8 5 °C

MS : 5 0 3 (M + 1)

NMR (DMSO, δ) : 2 . 0 7 (3 H, s) , 6 . 5 4 (2 H, s) , 7 . 1 4 (1 H, d, J = 1 5 . 3 H z) , 7 . 2 9 (1 H, t, J = 1 0 . 8 H z) , 7 . 6 0 - 7 . 9 5 (1 0 H, m) , 1 0 . 0 3 (1 H, s) , 1 0 . 1 2 (1 H, s)

実施例 1 5 3

実施例 1 4 と同様にして、1 : 1 のリン酸と (2 E) - N - [3 - クロロ - 5 - [イミノ (4 - メチルスルホニルアミノベンジル) アミノ] フェニル]

－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2－プロペンアミドの錯体を得た。

mp 180－185℃

MS : 537 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 3.17 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.36－7.43 (2H, m), 7.60－7.96 (9H, m), 9.40 (2H, br s), 10.51 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.36 (1H, s)

実施例 154

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)－N－[2,3－ジクロロ－5－(イミノベンジルアミノ)フェニル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2－プロペンアミド

mp 213－214℃

MS : 478 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 6.67 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.40－7.50 (4H, m), 7.64 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.75－7.98 (6H, m), 9.82 (1H, s)

実施例 155

酢酸エチル (1ml) 中の (2E)－N－[2,3－ジクロロ－5－(イミノベンジルアミノ)フェニル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2－プロペンアミド (50mg) に酢酸エチル中 4N 塩酸 (1ml) を加えた。室温で 1 時間放置後、溶媒を留去し、ヘキサンでスラリー状にし、(2E)－N－[2,3－ジクロロ－5－(イミノベンジルアミノ)フェニル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2－プロペンアミド・塩酸塩

(14 mg) を褐色の無定形固形物として得た。

MS : 478 (フリー体+1)

NMR (DMSO, δ) : 7.12–8.22 (13H, m), 9.24 (1H, s), 9.98 (1H, s), 10.21 (1H, s), 11.68 (1H, s)

実施例 156

塩化メチレン (1 ml) 中で 3- (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-フルオロアニリン (62 mg) とトリエチルアミン (73 mg) の混合物に室温でフルオレンカルボン酸クロリド (145 mg) を加えた。6時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチル (5 ml) で希釈し、水 (30 ml) で3回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を留去して残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン-メチルアルコール=10/1) により精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルの混合物で粉砕し、N- [3- (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (55 mg) を薄黄色結晶として得た。

MS : 398 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.37 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.21 (2H, br s), 6.97 (1H, s), 6.9–7.2 (1H, m), 7.3–7.5 (2H, m), 7.5–7.9 (5H, m), 7.99 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 10.62 (1H, s)

実施例 157

実施例 156 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3-クロロ-5- (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-1-カルボキサミド]

ル) フェニル] - 9 H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS : 414 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.37 (3H, s), 3.59 (3H, s),
4.21 (2H, br s), 6.98 (1H, s), 7.2-7.9 (7
H, m), 7.9-8.1 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=7.3
Hz), 10.60 (1H, s)

実施例 158

3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシアニリン (1.07 g)、1-フルオレンカルボン酸 (1.24 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (799 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (722 mg) と塩化メチレン (50 ml) の混合物に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1.13 g) を攪拌下室温で加えた。2日間攪拌後、反応混合物を 1N-塩酸 (200 ml) に注いだ。分取した水溶液層を塩化メチレン (200 ml) で洗浄し、1N-水酸化ナトリウムで中和し、塩化メチレン (200 ml) で3回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を留去して残渣を得、シリカゲルを用いたクロマトグラフィー (塩化メチレン-メチルアルコール; 1 \rightarrow 2 \rightarrow 3%)、酢酸エチル-n-ヘキサン (1:2) で粉砕し、N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシフェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (1.16 g) を薄黄色結晶として得た。

MS : 410 (M+1)

NMR (DMSO, δ) : 2.36 (3H, s), 3.57 (3H, s),
3.81 (3H, s), 4.20 (2H, br s), 6.7-6.8 (1
H, m), 6.89 (1H, s), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-
7.7 (3H, m), 7.74 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.9-8.

1 (1 H, m), 8.13 (1 H, d, $J=7.5$ Hz), 10.40 (1 H, br s)

実施例 159

実施例 156 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(4-モルホリニル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

MS: 465 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.35 (3 H, s), 3.0-3.3 (4 H, m), 3.56 (3 H, s), 3.6-3.9 (4 H, m), 4.20 (2 H, br s), 6.72 (1 H, s), 6.86 (1 H, s), 7.2-7.8 (7 H, m), 7.9-8.1 (1 H, m), 8.11 (1 H, d, $J=7.2$ Hz), 10.29 (1 H, s)

実施例 160

実施例 158 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペンアミド

MS: 420 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 2.36 (3 H, s), 3.57 (3 H, s), 6.87 (1 H, d, $J=15.3$ Hz), 6.97 (1 H, s), 7.2-7.3 (1 H, m), 7.5-8.0 (7 H, m), 10.65 (1 H, br s)

実施例 161

3-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキ

シアニリン (52 mg) と 6-フルオロ-9H-カルバゾール-1-カルボン酸 (55 mg) の塩化メチレン (2 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (69 mg) と N, N-ジメチルアミノピリジン (15 mg) を加え、その混合物を 18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[3-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシフェニル]-6-フルオロ-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド (40 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 429.40 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 2.37 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.74 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.2-7.4 (2H, m), 7.53 (1H, t, $J=1.4\text{ Hz}$), 7.62 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=4.6\text{ Hz}$, 8.9 Hz), 8.03 (1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}$, 9.3 Hz), 8.13 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 10.44 (1H, s), 11.56 (1H, s)

実施例 162

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メトキシフェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 411.40 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 2.37 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.74 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.91 (1H, s), 7.21 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.31

(1 H, t, $J=7.7$ Hz), 7.42 (1 H, t, $J=7.6$ Hz),
7.54 (1 H, s), 7.63 (1 H, t, $J=2.0$ Hz), 8.10
(1 H, d, $J=7.7$ Hz), 8.18 (1 H, d, $J=7.7$ Hz),
8.38 (1 H, d, $J=7.6$ Hz), 10.43 (1 H, s), 11.
50 (1 H, s)

実施例 163

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イ
ル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 415.27 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.38 (3 H, s), 3.61 (3
H, s), 6.99 (1 H, s), 7.2-7.5 (4 H, m), 7.72
(1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.84 (1 H, t, $J=1.6$ Hz),
8.1-8.3 (3 H, m), 8.40 (1 H, d, $J=7.5$ Hz), 1
0.61 (1 H, s), 11.53 (1 H, s)

実施例 164

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イ
ル)フェニル]-6-フルオロ-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 433.20 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.37 (3 H, s), 3.61 (3
H, s), 6.98 (1 H, s), 7.2-7.4 (3 H, m), 7.70
(1 H, dd, $J=9.3$ Hz, 4.6 Hz), 7.83 (1 H, s), 8.
04 (1 H, dd, $J=9.3$ Hz, 2.5 Hz), 8.1-8.3 (2 H,
m), 8.42 (1 H, d, $J=7.6$ Hz), 10.61 (1 H, s),

11.50 (1H, s)

実施例 165

実施例 161と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-クロロ-5-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 393.33 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.18 (3H, s), 2.37 (6H, s), 3.59 (3H, s), 6.96 (1H, s), 7.09 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.23 (1H, t, J=1.7 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.71 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.81 (1H, s), 8.11 (1H, t, J=1.9 Hz), 10.44 (1H, s), 10.80 (1H, s)

実施例 166

実施例 161と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-クロロ-5-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 414.33 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.12 (3H, s), 2.15 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.9 (5H, m), 7.98 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.05 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.15 (1H, d, J=6.8 Hz), 10.70 (1H, s)

実施例 167

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3-クロロ-5-(4, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 415.20 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 7.21 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 7.87 (1H, t, J=1.9 Hz), 8.1-8.3 (3H, m), 8.41 (1H, d, J=7.5 Hz), 10.71 (1H, s), 11.54 (1H, s)

実施例 168

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3-クロロ-5-(4, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 393.33 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.12 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 7.10 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.30 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.7-7.9 (2H, m), 7.84 (1H, t, J=1.7 Hz), 8.15 (1H, t, J=1.9 Hz), 10.55 (1H, s), 10.82 (1H, s)

実施例 169

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N- [3-(4, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシフェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 410.47 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.12 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.75 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 7.3–7.5 (3H, m), 7.5–7.7 (4H, m), 7.74 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 10.52 (1H, s)

実施例 170

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシフェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 411.33 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.76 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 7.20 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.31 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.42 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.56 (1H, t, $J=1.7$ Hz), 7.6–7.8 (3H, m), 8.10 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 10.53 (1H, s), 11.50 (1H, s)

実施例 171

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシフェニル]-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 389.27 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ; 2.12 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.73 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.09 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.6–7.7 (2H, s), 7.71 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 10.36 (1H, s), 10.77 (1H, s)

実施例 172

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-シアノ-5-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

APCI-mass ; m/z 405.40 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ; 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.3–7.9 (7H, m), 7.99 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, t, $J=1.6\text{ Hz}$), 10.85 (1H, s)

実施例 173

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(5-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド

APCI-mass ; m/z 401 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ; 2.19 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.42 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.9–8.3 (5H, m), 8.

3.9 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 10.65 (1H, s), 11.51 (1H, s)

実施例 174

実施例 161 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(5-クロロ-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

APCI-mass; m/z 400.27 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 2.17 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.21 (1H, d, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.3-7.7 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 7.9-8.1 (4H, m), 8.14 (1H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 10.63 (1H, s)

実施例 175

9H-フルオレン-1-カルボン酸 (835 mg) と 3-メチル- N^2 -(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン (845 mg) の塩化メチレン (30 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (1.14 g) と 4-ジメチルアミノピリジン (242 mg) を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 150 g, 1-4% メタノール-塩化メチレン溶出)で精製し、N-[5-メチル-6-[メチル[(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (1.14 g) を得た。

APCI-mass; m/z 407 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 2.20 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.66 (2H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 6.55 (1

H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.19–7.74 (9 H, m), 7.96 (1 H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.08 (1 H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.12 (1 H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.50 (1 H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 10.02 (1 H, s)

実施例 176

9 H-フルオレン-1-カルボン酸 (178 mg) と N^2 -(2-ピリジルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-2,5-ピリジルジアミン (230 mg) の塩化メチレン (5.0 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (244 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (52 mg) を加え、18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、 N -[6-[(2-ピリジルメチル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-9 H-フルオレン-1-カルボキサミド (143 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 461 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 4.20 (2 H, s), 4.73 (2 H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.11 (1 H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.22–7.78 (8 H, m), 7.97 (1 H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 8.12 (1 H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.36 (1 H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.52 (2 H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 10.33 (1 H, s)

実施例 177

9 H-フルオレン-1-カルボン酸 (167 mg) と N^2 -メチル- N^2 -(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン (170 mg) の塩化メチレン (6.0 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ

プロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (228 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (48 mg) を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-[メチル(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (121 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 407 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ; 3.13 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.12 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.25-7.76 (7H, m), 7.91 (1H, dd, J=9.1 Hz, 2.6 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.09 (1H, d, J=6.7 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.52 (1H, d, J=4.8 Hz), 10.13 (1H, s)

実施例 178

9H-フルオレン-1-カルボン酸 (151 mg) と 3-クロロ-N²-メチル-N²-(2-ピリジルメチル)-2,5-ピリジジアミン (185 mg) の塩化メチレン (6.0 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (207 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (44 mg) を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g, 3-5% メタノール-塩化メチレン溶出) で精製し、N-[5-クロロ-6-[メチル(2-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (129 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 441 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ ; 2.91 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.24–7.45 (4H, m), 7.59 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.74–7.79 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 10.47 (1H, s)

実施例 179

9H-フルオレン-1-カルボン酸 (128 mg) と N²-[(4-メチルー2-ピリジル)メチル]-2,5-ピリジルジアミン (133 mg) の塩化メチレン (4.0 ml) 中懸濁液に 1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (174 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (37 mg) を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-[(4-メチルー2-ピリジル)メチル]アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (95 mg) を得た。

APCI-mass ; m/z 407 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) : δ ; 2.28 (3H, s), 4.18 (2H, s), 4.52 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.00–7.73 (7H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8.9$ Hz, 2.5 Hz), 7.92 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 10.06 (1H, s)

実施例 180

9H-フルオレン-1-カルボン酸 (160 mg) と N^2 -[(3-メチル-2-ピリジル)メチル]-2,5-ピリジルジアミン (164 mg) の塩化メチレン (6.0 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (220 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (47 mg) を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、 N -[6-[(3-メチル-2-ピリジル)メチル]アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (161 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 407 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 2.35 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.54 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 6.80 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=7.5$ Hz, 4.8 Hz), 7.32-7.82 (7H, m), 7.97 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 10.06 (1H, s)

実施例 181

9H-フルオレン-1-カルボン酸 (190 mg) と N^2 -[[3-クロロ-(5-トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2,5-ピリジルジアミン (320 mg) の塩化メチレン (5.5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (259 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (55 mg) を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（シリカゲル 35 g, 3-5% メタノール-塩化メチレン溶出）で精製し、N-[6-[[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (98 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 495 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ ; 4.17 (2H, s), 4.66 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.24 (1H, t, J=6.1 Hz), 7.31-7.72 (6H, m), 7.82 (1H, dd, J=8.9 Hz, 2.5 Hz), 7.96 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.07-8.16 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.90 (1H, s), 10.06 (1H, s)

実施例 182

9H-フルオレン-1-カルボン酸 (365 mg) と N²-(3-ピリジルメチル)-2,5-ピリジルジアミン (388 mg) の塩化メチレン (8.0 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (500 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (105 mg) を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルとメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-3-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド (215 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 393 (M+1)

NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ ; 4.18 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.58 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.06 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.30-7.82 (8H, m), 7.96 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.09 (1H, d, J=7.1

H z), 8.32 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 8.43 (1 H, dd, $J=1.5$ Hz, 4.7 Hz), 8.56 (1 H, d, $J=1.7$ Hz), 10.06 (1 H, s)

実施例 183

9 H-フルオレン-1-カルボン酸 (172 mg) と N^2 -[2-(2-ピリジル)エチル]-2,5-ピリジルジアミン (180 mg) の塩化メチレン (4.0 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (235 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (50 mg) を加え、18 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、濾取し、乾燥し、 N -[6-[2-(2-ピリジル)エチル]アミノ]-3-ピリジル]-9 H-フルオレン-1-カルボキサミド (45 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 407 ($M+1$)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ ; 3.00 (1 H, t, $J=6.7$ Hz), 3.59 (2 H, td, $J=6.7$ Hz, 6.2 Hz), 4.19 (2 H, s), 6.48-6.52 (2 H, m), 7.19-7.75 (9 H, m), 7.97 (1 H, d, $J=6.5$ Hz), 8.09 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 8.33 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 8.51 (1 H, d, $J=4.0$ Hz), 10.05 (1 H, s)

実施例 184

9 H-フルオレン-1-カルボン酸 (366 mg) と N^2 -ベンジル-2,5-ピリジルジアミン (440 mg) の塩化メチレン (8.0 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (500 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (106 mg) を加え、

18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルとメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、N-[6-(ベンジルアミノ)-2-ピリジル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(205mg)を得た。

APCI-mass; m/z 392 (M+1)

NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ ; 4.18 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.1Hz), 6.55 (1H, d, J=8.9Hz), 6.98 (1H, t, J=6.1Hz), 7.20-7.80 (11H, m), 7.96 (1H, d, J=6.6Hz), 8.08 (1H, d, J=7.1Hz), 8.30 (1H, d, J=2.4Hz), 10.05 (1H, s)

実施例185

9H-フルオレン-1-カルボン酸(73mg)と3-(4-ピリジルメチル)アニリン(64mg)の塩化メチレン(3.5ml)中懸濁液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(100mg)と4-ジメチルアミノピリジン(21mg)を加え、18時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, 1-4% メタノール-塩化メチレン溶出)で精製し、N-[3-(4-ピリジルメチル)フェニル]-9H-フルオレン-1-カルボキサミド(96mg)を得た。

APCI-mass; m/z 377 (M+1)

NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ ; 3.99 (2H, s), 4.17 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=7.5Hz), 7.25-7.72 (10H, m), 7.97 (1H, d, J=7.9Hz), 8.10 (1H, d, J=7.2Hz), 8.48 (2H, dd, J=1.4Hz, 4.

5 Hz), 10.30 (1H, s)

実施例 186

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

N-[3-(1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イルアミノ)-5-クロロフェニル]-2-クロロシンナムアミド

mp 133-135°C

MS: 424 (M+1)

NMR (DMSO, δ): 6.93 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.35-7.67 (8H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=7.9 Hz), 9.88 (1H, s), 10.59 (1H, s)

元素分析:

計算値 + (H₂O)_{1.0}: C; 59.74, H; 3.87, N; 9.50

実測値: C; 59.69, H; 3.89, N; 9.51

実施例 187

7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸 (146 mg) の塩化メチレン (3 ml) 中懸濁液に塩化オキサリル (0.15 ml) と N,N-ジメチルホルムアミド (一滴) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

塩化メチレン (3 ml) 中の 3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (111 mg) とピリジン (0.17 ml) の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン (3 ml) 溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン

4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(105 mg)を得た。

APCI-mass; m/z 350 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.98 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.25 (2H, t, J=4.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J=15.4 Hz, 5.1 Hz), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.49 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 7.97 (1H, t, J=1.9 Hz), 8.16 (1H, s), 10.19 (1H, s)

実施例 188

9-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸(188 mg)の塩化メチレン(2 ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.2 ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

塩化メチレン(3 ml)中の3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(111 mg)とピリジン(0.17 ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3 ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、9-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(248 mg)を得た。

APCI-mass; m/z 410 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 3.01 (2H, t, J=4.4 Hz), 3.32 (3H, s), 4.45 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.14 (1H, s), 7.2-7.4 (3H, m), 7.50 (1H, t, J

= 8.0 Hz), 7.6–8.0 (4H, m), 7.98 (1H, s), 8.17 (1H, s), 10.26 (1H, s)

実施例 189

9-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸 (157 mg) の塩化メチレン (3 ml) 中懸濁液に塩化オキサリル (0.16 ml) と N,N-ジメチルホルムアミド (一滴) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

塩化メチレン (3 ml) 中の3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (111 mg) とピリジン (0.17 ml) の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン (3 ml) 溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、9-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド (195 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 366 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 3.02 (2H, t, J=4.3 Hz), 4.37 (2H, t, J=4.7 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.12 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.3–7.6 (4H, m), 7.6–7.8 (2H, m), 7.97 (1H, t, J=2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=1.0 Hz), 10.22 (1H, s)

実施例 190

8-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸 (154 mg) の塩化メチレン (3 ml) 中懸濁液に塩化オキサリル (0.

15 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (一滴) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

塩化メチレン (3 ml) 中の 3- (イミダゾール-1-イル) アニリン (111 mg) とピリジン (0.17 ml) の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン (3 ml) 溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、8-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イルフェニル) -アミド (222 mg) を得た。

APCI-mass ; m/z 362 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ; 2.94 (2H, t, J=4.7 Hz), 3.77 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=4.7 Hz), 6.56 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.68 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.16 (1H, s), 10.07 (1H, s)

実施例 191

7-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 (154 mg) の塩化メチレン (3 ml) 中懸濁液に塩化オキサリル (0.15 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (一滴) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

塩化メチレン (3 ml) 中の 3- (イミダゾール-1-イル) アニリン (111 mg) とピリジン (0.17 ml) の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン (3 ml) 溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有

機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 25 g, 2% メタノール-塩化メチレン）で精製し、7-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸（3-イミダゾール-1-イル-フェニル）-アミド（189 mg）を得た。

APCI-mass; m/z 362 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.96 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 3.74 (3H, s), 4.20 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.17 (1H, s), 10.17 (1H, s)

実施例 192

7-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸（157 mg）の塩化メチレン（3 ml）中懸濁液に塩化オキサリル（0.16 ml）とN,N-ジメチルホルムアミド（一滴）を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

塩化メチレン（3 ml）中の3-（イミダゾール-1-イル）アニリン（111 mg）とピリジン（0.17 ml）の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン（3 ml）溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで再結晶し、濾取し、7-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸（3-イミダゾール-1-イル-フェニル）-アミド（197 mg）を得た。

APCI-mass; m/z 366 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.98 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.27 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.3–7.7 (6H, m), 7.96 (1H, t, $J=1.9$ Hz), 8.16 (1H, s), 10.17 (1H, s)

実施例 193

2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸 (154 mg) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (131 mg) の塩化メチレン (10 ml) 中懸濁液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (233 mg) を加え、混合物を1時間攪拌した。混合物に3-(イミダゾール-1-イル)アニリン (129 mg) とN,N-ジメチルアミノピリジン (109 mg) を加え、24時間攪拌した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g, 3% メタノール-塩化メチレン) で精製し、2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド (196 mg) を得た。

ESI-mass; m/z 332 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.98 (2H, t, $J=4.3$ Hz), 4.27 (2H, t, $J=4.3$ Hz), 7.0–7.6 (8H, m), 7.6–7.8 (2H, m), 7.98 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 8.16 (1H, s), 10.17 (1H, s)

実施例 194

2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸 (3-イミダ

ゾール-1-イル-フェニル)-アミド (110 mg) のエタノール (5 ml) 中懸濁液に炭素上のパラジウム (10% w/w, 50% wet, 50 mg) で水素雰囲気下10時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧下で留去した。残渣を塩化メチレンとイソプロピルエーテルで粉碎し、2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] オキセピン4-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド (59 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 334 ($M+H^+$)

NMR (DMSO-d₆): δ ; 2.0-2.3 (2H, m), 2.6-3.2 (3H, m), 3.6-3.8 (1H, m), 4.3-4.5 (1H, m), 6.9-7.6 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.14 (1H, s), 10.23 (1H, s)

実施例 195

8-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン4-カルボン酸 (106 mg) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77 mg) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (136 mg) を加え、混合物を30分間攪拌した。混合物に3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (75 mg) とN, N-ジメチルアミノピリジン (63 mg) を加え、24時間攪拌した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、8-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン4-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド (102 mg) を得た。

ESI-mass; m/z 366 ($M+H^+$)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ ; 2.98 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.29 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.16 (1H,

d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.6–7.8 (2H, m), 7.96 (1H, t, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 8.16 (1H, s), 10.19 (1H, s)

実施例 196

1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] チエピン4-カルボン酸 (135 mg) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (92 mg) の塩化メチレン (3 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (163 mg) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物に 3-(イミダゾール-1-イル) アニリン (90 mg) と N, N-ジメチルアミノピリジン (83 mg) を加え、24 時間攪拌した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] チエピン4-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド (50 mg) を得た。

ESI-mass; m/z 380 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 3.05 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.80 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.4–7.8 (7H, m), 7.99 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 8.18 (1H, s), 10.42 (1H, s)

実施例 197

7-メチル-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] オキセピン4-カルボン酸 (143 mg) の塩化メチレン (3 ml) 中懸濁液に塩化オキサリル (0.

15 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (一滴) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

塩化メチレン (3 ml) 中の 3- (イミダゾール-1-イル) アニリン (111 mg) とピリジン (0.17 ml) の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン (3 ml) 溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を 2-プロパノールで再結晶し、濾取し、7-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン 4-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イルフェニル)-アミド (178 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 346 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.27 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 4.23 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.0-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 7.98 (1H, t, $J=1.9$ Hz), 8.17 (1H, s), 10.14 (1H, s)

実施例 198

8,9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン酸 (132 mg) の塩化メチレン (3 ml) 中懸濁液に塩化オキサリル (0.15 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (一滴) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。

塩化メチレン (3 ml) 中の 3- (イミダゾール-1-イル) アニリン (111 mg) とピリジン (0.17 ml) の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン (3 ml) 溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有

機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで再結晶し、濾取し、8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(195 mg)を得た。

APCI-mass; m/z 330 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.0-2.2 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.7-2.9 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.2-7.5 (6H, m), 7.47 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 7.99 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 8.17 (1H, s), 10.19 (1H, s)

実施例 199

7-ヨード-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸(142 mg)の塩化メチレン(3 ml)中懸濁液に塩化オキサリル(0.15 ml)とN, N-ジメチルホルムアミド(一滴)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、粗酸塩化物を得た。塩化メチレン(3 ml)中の3-(イミダゾール-1-イル)アニリン(72 mg)とピリジン(0.11 ml)の懸濁液に上記で得られた酸塩化物の塩化メチレン(3 ml)溶液を一滴ずつ加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールで再結晶し、濾取し、7-ヨード-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[b]オキセピン4-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-フェニル)-アミド(162 mg)を得た。

APCI-mass; m/z 458 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.97 (2H, t, $J=4.2$ Hz), 4.26 (2H, t, $J=4.5$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=$

8.5 Hz), 7.13 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.5 Hz), 7.7-7.8 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.96 (1H, s), 8.16 (1H, s), 10.15 (1H, s)

実施例 200

7-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 (83 mg) と 5-アミノ-3-クロロ-2-(ピリジン-2-イルメチル) アミノピリジン (97 mg) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (115 mg) と N, N-ジメチルアミノピリジン (24 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌し、10:1 の塩化メチレン-メタノールで希釈した。その溶液を水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、7-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 [5-クロロ-6-[(ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ピリジン-3-イル] アミド (139 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 425 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.94 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.22 (2H, t, J=4.7 Hz), 4.66 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.9-7.4 (7H, m), 7.71 (1H, dt, J=1.8 Hz, 7.7 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.18 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.50 (1H, d, J=3.6 Hz), 9.88 (1H, s)

実施例 201

7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 (104 mg) と 3-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニルアミン (80 mg) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (134 mg) と N, N-ジメチルアミノピリジン (31 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌し、塩化メチレンで希釈した。その溶液を水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、濾取し、乾燥し、7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 (3-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニル) -アミド (74 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 351 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ; 2.99 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 4.25 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=5.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.12 (1H, dt, $J=3.0$ Hz, 8.3 Hz), 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J=3.0$ Hz, 10.0 Hz), 7.5-7.9 (3H, m), 8.2-8.3 (2H, m), 9.27 (1H, s), 10.25 (1H, s)

実施例 202

7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 (104 mg) と 3-ピリミジン-5-イル-フェニルアミン (86 mg) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (134 mg) と N, N-ジメチルアミノピリジン (31 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌し、塩化メチレンで希釈した。その溶液を水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉砕し、濾取し、乾燥し、7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-

ベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 (3-ピリミジン-5-イルフェニル)-アミド (133 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 362 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.99 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.25 (2H, t, J=4.7 Hz), 7.01 (1H, dd, J=5.2 Hz, 9.0 Hz), 7.12 (1H, dt, J=3.0 Hz, 8.3 Hz), 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=3.0 Hz, 9.8 Hz), 7.5-7.6 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.08 (1H, s), 9.09 (2H, s), 9.21 (1H, s), 10.16 (1H, s)

実施例 203

7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 (104 mg) と 3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニルアミン (99 mg) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (134 mg) と N,N-ジメチルアミノピリジン (31 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌し、塩化メチレンで希釈した。その溶液を水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 [3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-アミド (108 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 378 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ; 2.36 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.55 (3H, s), 4.25 (2H, t, J=4.7 Hz), 6.86 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J=5.

2 Hz, 8.9 Hz), 7.0–7.2 (4H, m), 7.3–7.5 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.77 (1H, s), 10.08 (1H, s)

実施例 204

3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-アニリン (94 mg) と 3-ナフタレン-1-イル-アクリル酸 (99 mg) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (144 mg) と N,N-ジメチルアミノピリジン (31 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g, 3% メタノール-塩化メチレン) で精製し、N-[3-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-3-ナフタレン-1-イル-アクリルアミド (64 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 368 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO- d_6): δ ; 2.37 (3H, s), 3.57 (3H, s), 6.9–7.0 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.44 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.6–7.8 (4H, m), 7.9–8.1 (4H, m), 8.26 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 10.42 (1H, s)

実施例 205

実施例 14 と同様にして下記の化合物を得た。

(2E)-N-[3-クロロ-5-[[イミノ(フェニル)メチル]アミノ]フェニル]-3-(1H-インドール-3-イル)-2-プロペンアミド

mp 184–187°C

MS: 415 ($M+1$)

NMR (DMSO, δ) : 6.60 (3H, br s), 6.78 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.97–7.28 (2H, m), 7.30–7.69 (5H, m), 7.78 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.83–8.05 (5H, m), 10.09 (1H, s), 11.68 (1H, s)

実施例 206

3-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)アニリン (94 mg) と 6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸 (106 mg) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (144 mg) と N,N-ジメチルアミノピリジン (31 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、水、1N 水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をメタノールで粉碎し、濾取し、乾燥し、6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸 [3-(4,5-ジメチルイミダゾール-1-イル)-フェニル]-アミド (73 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 380, 382 ($M+H^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ ; 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, 2.6 Hz), 7.4–7.5 (2H, m), 7.50 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.7–7.9 (2H, m), 10.33 (1H, s)

実施例 207

2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-5-アミノピリジン (100 mg) と 7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピン 4-カ

ルボン酸 (104 mg) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (144 mg) と N, N-ジメチルアミノピリジン (31 mg) を加え、混合物を 24 時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g, 2-3% メタノール-塩化メチレン) で精製し、7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [b] オキセピン 4-カルボン酸 [6 [(ピリジン-2-イルメチル) アミノ] -ピリジン-3-イル] -アミド (109 mg) を得た。

APCI-mass; m/z 391 ($M+H^+$)

1H -NMR (DMSO-d₆): δ ; 2.94 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 4.22 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 4.54 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 6.9-7.4 (7H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 9.71 (1H, s)

実施例 208

3-アミノ-5-(ピリジン-3-イル) ピリジン・二塩酸塩 (80 mg) とピリジン (0.27 ml) の塩化メチレン (5 ml) 中懸濁液にフルオレン-1-カルボニル-クロリド (75 mg) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を一滴ずつ加え、6 時間攪拌した。その混合物を塩化メチレンで希釈し、炭酸水酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。分取した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g, 3% メタノール-塩化メチレン) で精製し、9H-フルオレン-1-カルボン酸 [3, 3'] ビピリジル 5-イルアミド (103 mg) を得た。

ESI-mass; m/z 386 ($M+Na^+$)

1H -NMR (DMSO-d₆): δ ; 4.24 (2H, s), 7.3-7.

5 (2 H, m), 7.5–7.7 (2 H, m), 7.83 (1 H, d, $J=6.8$ Hz), 7.99 (1 H, d, $J=6.5$ Hz), 8.1–8.2 (2 H, m), 8.57 (1 H, t, $J=3.8$ Hz), 8.66 (1 H, dd, $J=4.8$ Hz, 1.5 Hz), 8.72 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 8.95 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 9.03 (1 H, d, $J=2.2$ Hz), 10.69 (1 H, s)

実施例 209

9H-フルオレン-1-カルボン酸 (5-ヒドラジノカルボニル-ピリジン-3-イル)-アミド (0.37 g) のn-ブタノール (15 ml) 溶液にメチルイソシアナート (79 mg) と1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (80 μ l) を加え、その混合物を120°Cで5時間加熱した。溶媒を留去し、得られた残渣を水に加えた。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し真空で乾燥し、9H-フルオレン-1-カルボン酸 [5-(4-メチル-5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド (203 mg) を得た。

APCI-mass; 400 (m/z , $[M+H]^+$)

NMR (DMSO- d_6 , d); 3.62 (3 H, s), 4.23 (2 H, s), 7.36–7.44 (2 H, m), 7.55–7.66 (2 H, m), 7.82 (1 H, d, $J=7.0$ Hz), 8.00 (1 H, d, $J=6.3$ Hz), 8.17 (1 H, d, $J=7.0$ Hz), 8.61 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 8.70 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 9.13 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 10.79 (1 H, s), 14.03 (1 H, br s)

実施例 210

9 H-フルオレン-1-カルボン酸 [5-(4-メチル-5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-1 H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド (120 mg) の酢酸 (5 ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム (83 mg) の水 (0.4 ml) の溶液を加え、その混合物を 100 °C で 1 時間加熱した。室温に冷却後、得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し真空で乾燥し、9 H-フルオレン-1-カルボン酸 [5-(4-メチル-4 H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド (112 mg) を得た。

APCI-mass; 368 (m/z, [M+H]⁺)

NMR (DMSO-d₆, d); 3.88 (3 H, s), 4.24 (2 H, s), 7.36-7.44 (2 H, m), 7.57-7.66 (2 H, m), 7.82 (1 H, d, J=7.1 Hz), 8.00 (1 H, d, J=6.3 Hz), 8.17 (1 H, d, J=7.1 Hz), 8.71 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.76 (1 H, d, J=1.9 Hz), 8.95 (1 H, s), 9.16 (1 H, d, J=2.3 Hz), 10.83 (1 H, s)

実施例 211

3-メチル-2-トリフルオロメチル-1 H-インドール-7-カルボン酸 (60 mg)、6-(2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イルアミン (50 mg)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (66 mg) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に 4-ジメチルアミノピリジン (15 mg) を室温で加えた。室温で 48 時間攪拌後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、炭酸カリウム水溶液、食塩水で順次洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して残渣を得、メタノールで粉碎し、3-メチル-2-トリフルオロメチル-1 H-インドール-7-カルボン酸 [6-(2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル] アミド (43 mg) を得た。

A P C I - m a s s ; 4 2 7 (m / z , [M + H] ⁺)

NMR (D M S O - d ₆ , d) ; 2 . 3 2 (3 H , s) , 2 . 4 3 (3 H ,
d , J = 2 . 0 H z) , 7 . 1 7 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 2 3
- 7 . 4 0 (2 H , m) , 7 . 5 1 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 7 . 8
5 - 8 . 0 5 (2 H , m) , 8 . 2 3 - 8 . 4 0 (2 H , m) , 8 . 4 8 (1
H , d , J = 2 . 5 H z) , 1 0 . 5 8 (1 H , s) , 1 1 . 4 6 (1 H ,
s)

請求の範囲

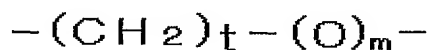
1. 一般式 (I) :



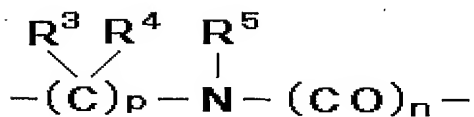
(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、

R^2 は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、

Aは式：



又は



(式中、 R^3 および R^4 は水素、又は一緒になってイミノ基を形成する、

R^5 は水素、又は低級アルキル基、

tは0, 1又は2、

p, mおよびnはそれぞれ0又は1を意味する)で示される基、

Xは置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環2価基、

Yは結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基である)

で示される化合物およびその塩。

2. R^1 がイミダゾリル；

1乃至3個の低級アルキル基を有するイミダゾリル；

1乃至3個の低級アルカノイル基を有するイミダゾリル；

1乃至3個のハロゲンおよび／又は（低級）アルキル基を有するイミダゾリル；

ピリジル；

1乃至3個の低級アルキル基を有するピリジル；

1乃至3個の低級アルコキシ基を有するピリジル；

1乃至3個のハロゲンを有するピリジル；

1乃至3個のハロゲンおよび／又はトリハロ（低級）アルキル基を有するピリジル；

フェニル基；

1乃至3個の低級アルキル基を有するフェニル基；

1乃至3個の低級アルキルアミノ基を有するフェニル基；

1乃至3個の低級アルカノイルアミノ基を有するフェニル基；

1乃至3個の低級アルキルスルホニルアミノ基を有するフェニル基；

1乃至3個のハロゲンを有するフェニル基；

1乃至3個の低級アルコキシ基を有するフェニル基；

1乃至3個のハロゲンおよび／又は低級アルコキシ基を有するフェニル基；

窒素原子1乃至4個を含む不飽和複素単環基を有するフェニル基；

硫黄原子1又は2個および窒素原子1乃至3個を含む不飽和複素単環基を有するフェニル基；

酸素原子1又は2個および窒素原子1乃至3個を含む不飽和複素単環基を有するフェニル基；

オキシドピリジルオキシを有するフェニル基；

オキソクロメン；

ピペラジニル；

トリアゾリル；

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するトリアゾリル；

1 乃至 3 個のチオキソ基および／又は低級アルキル基を有するトリアゾリル；

窒素原子 1 乃至 4 個を含む不飽和複素単環基を有するトリアゾリル；

ピリミジニル；

ピラジニル；

キノリニル

イソキノリニル；

チエニル；

1 乃至 3 個のハロゲンを有するチアゾリル；

ベンゾチアゾリル；

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するイソオキサゾリル；

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するトリアジニル；

1 乃至 3 個のハロゲンを有するピリダジニル；

チアジアゾリル；

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するベンズイミダゾリル；

1 乃至 3 個のハロゲンを有するベンゾイミダゾリル；

1 乃至 3 個の低級アルコキシ基を有するベンズイミダゾリル；

ベンゾイソオキサゾリル；

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するインドリル；

であり、

R^2 がフルオレニル；

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するインドリル；

フェニル基；

1 乃至 3 個のハロゲンを有するフェニル基；

1 乃至 3 個の低級アルキル基を有するフェニル基；

- 1 乃至 3 個の低級アルコキシ基を有するフェニル基；
- 1 乃至 3 個のトリハロ（低級）アルキル基を有するフェニル基；
- 1 乃至 3 個のシアノ基を有するフェニル基；
- ハロフェニル基を有するフェニル基；
- フェニル基を有するフェニル基；
- フェニルサルファニル基；
- 低級アルキルフェニル基を有するフェニル基；
- チエニル基を有するフェニル基；
- ハロチエニル基を有するフェニル基；
- ピリジル；
- フェニル基を有するチエニル基；
- カルバゾリル；
- 1 乃至 3 個のハロゲンを有するカルバゾリル；
- 1 乃至 3 個のトリハロ（低級）アルキル基および／又は低級アルキル基を有するカルバゾリル；
- ナフチル；
- 2，3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピニル；
- 1 乃至 3 個の低級アルキル基を有する 2，3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピニル；
- 1 乃至 3 個のハロゲンを有する 2，3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピニル；
- 1 乃至 3 個の低級アルカンスルホニル基を有する 2，3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピニル；
- 1 乃至 3 個の低級アルコキシ基を有する 2，3-ジヒドロベンゾ [b] オキセピニル；
- ジオキソ基を有する 2，3-ジヒドロベンゾ [b] チエピニル；
- 8，9-ジヒドロベンゾシクロヘプタン；

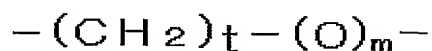
1 乃至 3 個のハロゲンを含むクロメン；

インドリル；

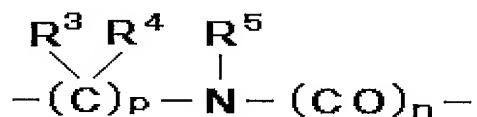
1 乃至 3 個のトリハロ（低級）アルキル基および／又は低級アルキル基を含むインドリル；

であり、

A が式：



又は



（式中、 R^3 および R^4 は水素、又は一緒になってイミノ基を形成する、

R^5 は水素、又は低級アルキル基、

t は 0, 1 又は 2、

p 、 m および n はそれぞれ 0 又は 1 を意味する）で示される基、

X がフェニレン基；

1 乃至 3 個のハロゲンを含むフェニレン基；

1 乃至 3 個のシアノ基を含むフェニレン基；

1 乃至 3 個の低級アルキル基を含むフェニレン基；

1 乃至 3 個の低級アルコキシ基を含むフェニレン基；

1 乃至 3 個の低級アルキルスルホニルアミノ基を含むフェニレン基；

1 乃至 3 個のハロゲンおよび／又は低級アルコキシ基を含むフェニレン基；

酸素原子 1 又は 2 個および窒素原子 1 乃至 3 個を含む飽和複素単環基を含む

るフェニレン基；

ピリジニレン；

1乃至3個のハロゲンを含むピリジニレン；

1乃至3個のトリハロ（低級）アルキル基を含むピリジニレン；

1乃至3個の低級アルキル基を含むピリジニレン；

窒素原子1乃至4個を含む飽和複素単環基を含むピリジニレン；

窒素原子1乃至4個を含む不飽和複素単環基を含むピペラジニレン；

ピリミジニレン；

イソインドリニレン；

であり、

Yが、ビニレン；

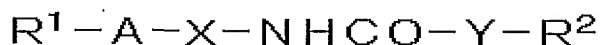
1-プロペニレン；

メチレン；

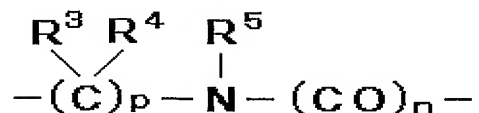
エチレン；

である請求項1に記載の化合物。

3. 一般式（I）：



（式中、 R^1 はフェニル基、 R^2 はトリハロ（低級）アルキル基を含むフェニル基、Aは式：

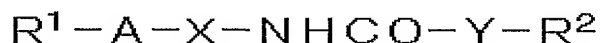


で示される基であり、 R^3 および R^4 は一緒になってイミノ基を形成、 R^5 は水素、pは1、nは0、

Xはハロゲンおよび低級アルコキシ基を有するフェニレン基、Yはビニレンである)

で示される化合物およびその塩。

4. 一般式 (I) :



(式中、 R^1 は1乃至3個の低級アルキル基を有する窒素原子1乃至4個を含む不飽和複素単環基、 R^2 は1乃至3個の低級アルキル基を有するインドリル、Aは結合、Xは1乃至3個のハロゲンを有するフェニレン基、Yは結合である)

で示される化合物およびその塩。

5. R^1 が4, 5-ジ(低級アルキル)イミダゾリル基、

R^2 が2, 3-ジ(低級アルキル)インドリル基、

Xが1個のハロゲンを有するフェニレン基である請求項4記載の化合物。

6. 一般式 (I) :



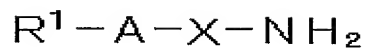
(式中、 R^1 は1乃至3個の低級アルキル基を有する窒素原子1乃至4個を含む不飽和複素単環基、 R^2 はカルバゾリル、Aは結合、Xは1乃至3個の低級アルコキシ基を有するフェニレン基、Yは結合である)

で示される化合物およびその塩。

7. R^1 が4, 5-ジ(低級アルキル)イミダゾリル基、

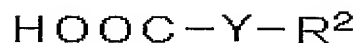
Xが1個の低級アルコキシ基を有するフェニレン基である請求項6記載の化合物。

8. 一般式 :



で示される化合物又はその塩を、

一般式：



で示される化合物又はその塩と反応させアミド化反応に付することにより

一般式：

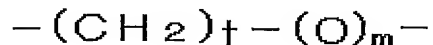


で示される化合物又はその塩を製造する方法

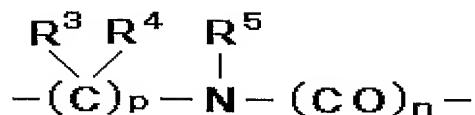
（式中、 R^1 は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、

R^2 は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、

Aは式：



又は

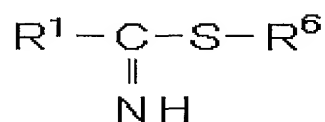


（式中、 R^3 および R^4 は水素、又は一緒になってイミノ基を形成する、

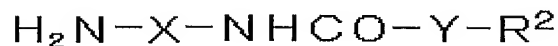
R^5 は水素、又は低級アルキル基、

t は 0, 1 又は 2、
 p、m および n はそれぞれ 0 又は 1 を意味する) で示される基、
 X は置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、
 Y は結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基である)。

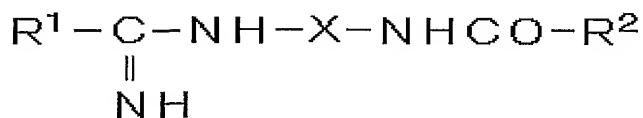
9. 一般式：



で示される化合物又はその塩を、
 一般式：



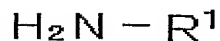
で示される化合物又はその塩と反応させ縮合反応に付することにより
 一般式：



で示される化合物又はその塩を製造する方法

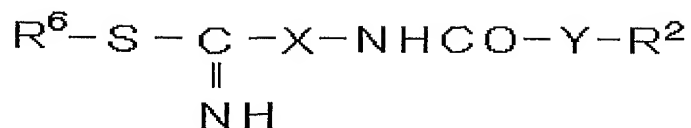
(式中、R¹ は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、
 R² は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、
 X は置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環 2 価基、
 Y は結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、
 R⁶ は低級アルキル基である)。

10. 一般式：



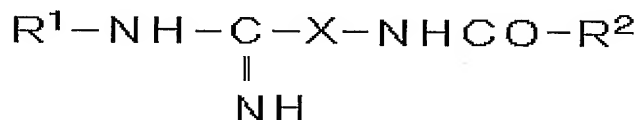
で示される化合物又はその塩を、

一般式：



で示される化合物又はその塩と反応させアミド化反応に付することにより

一般式：



で示される化合物又はその塩を製造する方法

(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、

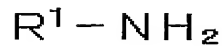
R^2 は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、

Xは置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環2価基、

Yは結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、

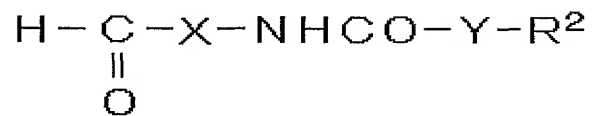
R^6 は低級アルキル基である)。

11. 一般式：



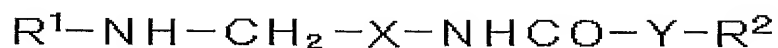
で示される化合物又はその塩を、

一般式：



で示される化合物又はその塩と反応させることにより

一般式：



で示される化合物又はその塩を製造する方法

(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいフェニル基、

R^2 は置換基を有していてもよい縮合フェニル基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基、

Xは置換基を有していてもよいフェニレン基、又は置換基を有していてもよい窒素含有複素環2価基、

Yは結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基である)。

12. 請求項1に記載の化合物と医薬として許容される担体又は賦形剤を含有する医薬組成物。

13. 請求項1に記載の化合物と医薬として許容される担体又は賦形剤と混合することからなる医薬組成物の製造方法。

14. 請求項1に記載の化合物の医薬としての用途。
15. 請求項1に記載の化合物の5-HT拮抗薬としての用途。
16. 請求項1に記載の化合物の5-HT_{2C}拮抗薬としての用途。
17. 請求項1に記載の化合物の、5-HT媒介疾患を治療するための医薬の製造への利用。
18. 請求項1に記載の化合物をヒト又は動物に投与することからなる5-HT媒介疾患の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07C233/75, C07C233/80, C07C233/81, C07C257/14, C07C257/18, C07C257/20, C07D233/64, C07D249/08, C07D239/26, C07D213/75, C07D231/12, C07D217/22, C07D333/20, C07D277/28, C07D263/32, C07D233/36, C07D215/12, C07D209/08, C07D405/12, C07D403/12,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07C233/75, C07C233/80, C07C233/81, C07C257/14, C07C257/18, C07C257/20, C07D233/64, C07D249/08, C07D239/26, C07D213/75, C07D231/12, C07D217/22, C07D333/20, C07D277/28, C07D263/32, C07D233/36, C07D215/12, C07D209/08, C07D405/12, C07D403/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 11-130750, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 May, 1999 (18.05.99) (Family: none)	1-2, 8, 12-17 3-7, 9-11
X A	KALKMAN, Hans O. "Cataleptogenic effect of subtype selective 5-HT receptor antagonists in the rat", Eur. J. Pharmacol., 1998, Vol.343 No.2/3, p.201-207	1, 12-17 2-11
X A	WO, 96/23783, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 08 August, 1996 (08.08.96) & JP, 10-513442, A & EP, 808312, A1	1 2-17
X A	WO, 96/23769, A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 08 August, 1996 (08.08.96) & JP, 10-513443, A & EP, 807104, A2	1, 12-17 2-11
X A	WO, 95/30675, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 16 November, 1995 (16.11.95) & JP, 9-512804, A & EP, 758330, A1	1, 8, 12-15, 17 2-7, 9-11, 16
X A	MANUEL, N. A., "Ketanserin-sensitive depressant actions of 5-HT receptor agonists in the neonatal rat spinal cord", Br. J. Pharmacol., 1995, Vol.116 No.6, p.2647-2654	1, 12-17 2-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	---

Date of the actual completion of the international search
09 July, 2001 (09.07.01)

Date of mailing of the international search report
17 July, 2001 (17.07.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01993

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 95/06044, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 02 March, 1995 (02.03.95) & JP, 9-504004, A & EP, 714389, A1	1-2, 8, 12-15, 17 3-7, 9-11, 16
X A	WO, 95/04729, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 16 February, 1995 (16.02.95) & JP, 9-501171, A & EP, 712397, A1	1, 8, 12-15, 17 2-7, 9-11, 16
X A	WO, 98/42696, A1 (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES), 01 October, 1998 (01.10.98) & EP, 973763, A1	1-2, 8-9, 12-14 3-7, 10-11, 15-17
X A	WO, 95/05363, A1 (FISONS CORPORATION), 23 February, 1995 (23.02.95) & JP, 9-501918, A & EP, 713483, A1	1, 9, 12-14 2-8, 10-11, 15-17
X A	WO, 94/21621, A1 (FISONS CORPORATION), 29 September, 1994 (29.09.94) & EP, 690851, A1	1, 8, 12-14 2-7, 9-11, 15-17
X A	JP, 4-76530, A (Konica Corporation), 11 March, 1992 (11.03.92) (Family: none)	1 2-11
X A	JP, 3-282536, A (Konica Corporation), 12 December, 1991 (12.12.91) (Family: none)	1 2-11
A	GB, 1007334, A1 (DR. A. WANDER S.A.), 13 October, 1965 (13.10.65) (Family: none)	1-11
X A	KORBONITS, Dezso et al., "Synthesis of 4-aminopyrimidines from 1,2,4-oxadiazoles. I. New general method for the preparation of 4-aminoquinazolines and their hetero analogs", Chem. Ber., 1984, Vol.117, No.11, pp.3183-3193	1 2-11
X A	WO, 00/06550, A1 (Nippon Soda Co., Ltd.), 10 February, 2000 (10.02.00) & EP, 1101759, A1	1, 8, 12-14 2-7, 9-11, 15-17
X A	JP, 11-349572, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 December, 1999 (21.12.99) (Family: none)	1, 8, 12-15, 17 2-7, 9-11, 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01993

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 18 pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

With respect to the reasons advanced in the payment order notice sent earlier concerning a fee to be additionally paid, an opposition was raised by the applicant and, as a result, a decision of opposition was made to the effect that the order is groundless.

(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01993

A. Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (IPC)

A61K31/167, A61K31/4164, A61K31/41, A61K31/505, A61K31/44, A61K31/4436, A61K31/472, A61K31/47, A61K31/381, A61K31/428, A61K31/421, A61K31/4178, A61K31/55, C07D311/22, A61K31/352, A61P43/00, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/06, A61P1/14, A61P25/28, A61P25/20, A61P3/04, A61P25/30, A61P25/00, A61K31/415, C07D277/82, C07D277/28, C07D277/42, A61K31/426, A61K31/428, C07D285/12, A61K31/433, A61K31/404, C07D401/14, A61K31/4439, C07D409/14, C07D401/04, A61K31/506, C07D409/12, C07D401/12, A61K31/497, A61K31/4196, C07D405/14, A61K31/4427, C07D209/18, A61K31/405

B. Continuation of B. FIELD SEARCHED (IPC)

A61K31/167, A61K31/4164, A61K31/41, A61K31/505, A61K31/44, A61K31/4436, A61K31/472, A61K31/47, A61K31/381, A61K31/428, A61K31/421, A61K31/4178, A61K31/55, C07D311/22, A61K31/352, A61P43/00, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/06, A61P1/14, A61P25/28, A61P25/20, A61P3/04, A61P25/30, A61P25/00, A61K31/415, C07D277/82, C07D277/28, C07D277/42, A61K31/426, A61K31/428, C07D285/12, A61K31/433, A61K31/404, C07D401/14, A61K31/4439, C07D409/14, C07D401/04, A61K31/506, C07D409/12, C07D401/12, A61K31/497, A61K31/4196, C07D405/14, A61K31/4427, C07D209/18, A61K31/405

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

However, as a result of a search through prior art documents, the subject matter of claim 1 was found to involve many known compounds which deny novelty. Because of this, the common technical feature, i.e., "a compound represented by the general formula (I)," is not considered to be a technical feature which enables the subject matter of each claim to contribute to the prior art, and cannot be a special technical feature in the sense of the second sentence of Rule 13.2 of the Regulations under the PCT.

Consequently, the subject matter of claim 1 has no technical relationship involving one or more identical or corresponding special technical features and is hence not considered to be so linked as to form a single general inventive concept. Therefore, this application does not comply with the requirement of unity of invention.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C233/75, C07C233/80, C07C233/81, C07C257/14, C07C257/18, C07C257/20, C07D233/64, C07D249/08, C07D239/26, C07D213/75, C07D231/12, C07D217/22, C07D333/20, C07D277/28, C07D263/32, C07D233/36, C07D215/12, C07D209/08, C07D405/12, C07D403/12, A61K31/167, A61K31/4164,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C233/75, C07C233/80, C07C233/81, C07C257/14, C07C257/18, C07C257/20, C07D233/64, C07D249/08, C07D239/26, C07D213/75, C07D231/12, C07D217/22, C07D333/20, C07D277/28, C07D263/32, C07D233/36, C07D215/12, C07D209/08, C07D405/12, C07D403/12, A61K31/167, A61K31/4164,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 11-130750 A (藤沢薬品工業株式会社) 18.5月.1999 (18.05.99) (ファミリーなし)	1-2, 8, 12-17 3-7, 9-11
X A	KALKMAN, Hans O. "Cataleptogenic effect of subtype selective 5-HT receptor antagonists in the rat", Eur. J. Pharmacol., 1998, Vol.343 No.2/3, p.201-207	1, 12-17 2-11
X A	WO 96/23783 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 8.8月.1996 (08.08.96) &JP 10-513442 A &EP 808312 A1	1 2-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.07.01

国際調査報告の発送日

17.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 96/23769 A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 8. 8月. 1996 (08. 08. 96) &JP 10-513443 A &EP 807104 A2	1, 12-17 2-11
X A	WO 95/30675 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16. 11月. 1995 (16. 11. 95) &JP 9-512804 A &EP 758330 A1	1, 8, 12-15, 17 2-7, 9-11, 16
X A	MANUEL, N. A. "Ketanserin-sensitive depressant actions of 5-H T receptor agonists in the neonatal rat spinal cord", Br. J. Pharmacol., 1995, Vol. 116 No. 6, p. 2647-2654	1, 12-17 2-11
X A	WO 95/06044 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 2. 3月. 1995 (02. 03. 95) &JP 9-504004 A &EP 714389 A1	1-2, 8, 12-15, 17 3-7, 9-11, 16
X A	WO 95/04729 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16. 2月. 1995 (16. 02. 95) &JP 9-501171 A &EP 712397 A1	1, 8, 12-15, 17 2-7, 9-11, 16
X A	WO 98/42696 A1 (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLIC ATIONS SCIENTIFIQUES) 1. 10月. 1998 (01. 10. 98) &EP 973763 A1	1-2, 8-9, 12-14 3-7, 10-11, 15-17
X A	WO 95/05363 A1 (FISONS CORPORATION) 23. 2月. 1995 (23. 02. 95) &JP 9-501918 A &EP 713483 A1	1, 9, 12-14 2-8, 10-11, 15-17
X A	WO 94/21621 A1 (FISONS CORPORATION) 29. 9月. 1994 (29. 09. 94) &EP 690851 A1	1, 8, 12-14 2-7, 9-11, 15-17
X A	JP 4-76530 A (コニカ株式会社) 11. 3月. 1992 (11. 03. 92) (ファミリーなし)	1 2-11
X A	JP 3-282536 A (コニカ株式会社) 12. 12月. 1991 (12. 12. 91) (ファミリーなし)	1 2-11
A	GB 1007334 A1 (DR. A. WANDER S. A.) 13. 10月. 1965 (13. 10. 65) (ファミリーなし)	1-11
X A	KORBONITS, Dezso et al., "Synthesis of 4-aminopyrimidines fr om 1, 2, 4-oxadiazoles. I. New general method for the prepar ation of 4-aminoquinazolines and their hetero analogs", Chem. Ber., 1984, Vol. 117 No. 11, p. 3183-3193	1 2-11

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査を行うことができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

先に通知した追加して納付すべき手数料の納付命令書に記載された理由については、出願人からの異議申し立ての結果、理由がないとの異議決定がなされた。

しかし、先行技術を調査した結果、請求の範囲第1項に記載の発明は、新規性を否定する多くの公知化合物を内包するため、「一般式(I)で表される化合物」という共通の技術的特徴は、請求の範囲に記載された各発明が先行技術に対する貢献を行う技術的特徴であると認められず、PCT規則13.2第2文の意味における特別な技術的特徴足り得ない。

したがって、請求の範囲第1項に記載された発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関するものとは認められない。故に、本出願は単一性の要件を満足しない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/41, A61K31/505, A61K31/44, A61K31/4436, A61K31/472, A61K31/47, A61K31/381, A61K31/428, A61K31/421, A61K31/4178, A61K31/55, C07D311/22, A61K31/352, A61P43/00, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/06, A61P1/14, A61P25/28, A61P25/20, A61P3/04, A61P25/30, A61P25/00, A61K31/415, C07D277/82, C07D277/28, C07D277/42, A61K31/426, A61K31/428, C07D285/12, A61K31/433, A61K31/404, C07D401/14, A61K31/4439, C07D409/14, C07D401/04, A61K31/506, C07D409/12, C07D401/12, A61K31/497, A61K31/4196, C07D405/14, A61K31/4427, C07D209/18, A61K31/405

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/41, A61K31/505, A61K31/44, A61K31/4436, A61K31/472, A61K31/47, A61K31/381, A61K31/428, A61K31/421, A61K31/4178, A61K31/55, C07D311/22, A61K31/352, A61P43/00, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/06, A61P1/14, A61P25/28, A61P25/20, A61P3/04, A61P25/30, A61P25/00, A61K31/415, C07D277/82, C07D277/28, C07D277/42, A61K31/426, A61K31/428, C07D285/12, A61K31/433, A61K31/404, C07D401/14, A61K31/4439, C07D409/14, C07D401/04, A61K31/506, C07D409/12, C07D401/12, A61K31/497, A61K31/4196, C07D405/14, A61K31/4427, C07D209/18, A61K31/405